

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w leczeniu
dorosłych chorych z przewlekłą
białaczką limfocytową, którzy
otrzymali co najmniej jedną
wcześniejszą terapię

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
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. Itzecka 24,
02-135 Warszawa
tel.: 48 (22) 237 60 00

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	11
1 Cel raportu	12
2 Analiza problemu decyzyjnego	13
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	13
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	24
3.1.1 Kryteria włączenia	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia	25
3.2 Źródła danych	26
3.3 Strategia wyszukiwania badań	26
3.4 Selekcja informacji	32
3.5 Ocena wiarygodności badań	32
3.6 Strategia ekstrakcji danych	33
3.7 Analiza statystyczna	33
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	35
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	38
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	40
4.2.1 Metody badań randomizowanych	43
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	47
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	50
4.2.4 Charakterystyka populacji	51
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	52
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	53
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	55
5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	56
5.1 IBR vs VR - zestawienie wyników	57
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	57
5.1.2 Ogólna odpowiedź na leczenie	58
5.1.3 Jakość życia	58

5.2	IBR vs VR - porównanie pośrednie	59
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	62
5.2.2	Przeżycie całkowite	62
5.2.3	Ogólna odpowiedź na leczenie.....	62
6	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	64
6.1	IBR vs VR - zestawienie wyników	65
6.2	IBR vs VR - porównanie pośrednie	66
6.2.1	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	69
6.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	69
6.2.2.1	Zapalenie płuc.....	70
6.2.2.2	Gorączka	70
6.2.2.3	Anemia	70
6.2.3	Poszczególne zdarzenie niepożądane	71
6.2.3.1	Neutropenia.....	71
6.2.3.2	Ból głowy.....	71
6.2.3.3	Biegunka	72
6.2.3.4	Infekcja górnych dróg oddechowych	72
6.2.3.5	Zapalenie płuc.....	73
6.2.3.6	Kaszel.....	73
6.2.3.7	Anemia	74
6.2.3.8	Zmęczenie	74
6.2.3.9	Gorączka	75
6.2.3.10	Nudności.....	75
6.2.3.11	Trombocytopenia	75
7	Analiza efektywności praktycznej	77
7.1	Hillmen 2018	79
7.2	Morabito 2021	80
7.3	Ocena jakości badań efektywności praktycznej	81
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	84
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 84	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	84
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	85
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	86
9	Ograniczenia	87
10	Dyskusja.....	90

11	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	94
12	Wnioski	98
13	Aneks	100
13.1	Strategia wyszukiwania badań - badania dla VR i badania do porównania pośredniego ..	100
13.2	Wyniki wyszukiwania badań - badania dla VR i badania do porównania pośredniego	102
13.3	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	103
13.4	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane	103
13.5	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	105
13.6	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	111
13.6.1	Wersja dla badań kohortowych	111
13.7	Metoda Buchera	112
13.8	Spis badań włączonych	113
13.9	Spis badań wykluczonych.....	118
13.10	Kwestionariusz EORT-QLQ-C30	122
13.11	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	123
13.12	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	126
	Spis rysunków.....	128
	Spis tabel	129
	Bibliografia	133

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AKA	akalabrutynib
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BR	bendamustyna + rytuksymab
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>
IR	idelalizyb + rytuksymab
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OFA	ofatumumab
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progressions-free survival</i>)
SLL	chłoniak z małym limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VR	wenetoklaks + rytuksymab
WHO	<i>World Health Organization</i>

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

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 23 lutego 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 ibrutinib z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 23 lutego 2022 r. nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem

(schemat VR) w populacji chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (patrz: AWA Venclxyto 2020) oraz raporcie HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) nie jest możliwe przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu (badanie ELEVETE-RR), ofatumumabu (badanie RESONATE), rytuksymabu (badanie Huang 2018) lub ibrutynibu w połączeniu z rytuksymabem (badanie Burger 2019).

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutynibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem. W tym celu do przeglądu włączono dwa badania rejestracyjne, tj. 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). Badanie te charakteryzują się względnie najmniejszą heterogenicznością pod kątem czasu obserwacji: 65,3 mies. w badaniu RESONATE (publikacja Munir 2019) i 59,2 mies. w badaniu MURANO (abstrakty Kater 2020a i Wu 2021). W zestawieniu wyników IBR vs VR nie uwzględniono innych badań dla ibrutynibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR), ze względu na krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.), czy heterogeniczność populacji (w badaniu Huang 2018 ponad 80% stanowili chorzy z Chin, co stanowiło kryterium wykluczenia z przeglądu; do badania ELEVETE-RR włączono chorych z ECOG=2 [ok. 8% chorych], w badaniach RESONATE i MURANO uwzględniono chorych z ECOR=0-1).

Dodatkowo, pod warunkiem zaakceptowania braku homogeniczności, przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie heterogenicznością. Analizę przeprowadzono na podstawie raportu HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) poprzez następujące badania:

- ELEVETE-RR: ibrutynib (IBR) w porównaniu z akalabrutynibem (AKA),
- ASCEND: akalabrutynib (AKA) w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (IR).
- MURANO: wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) vs w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR).

IBR vs VR - zestawienie wyników

W badaniu RESONATE (przedłużona obserwacja: publikacja Munir 2019 - mediana: 65 mies.):

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych leczonych ibrutynibem wyniosła 44,1 mies.;
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 91% chorych leczonych ibrutynibem.

W badaniu MURANO:

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych stosujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem wyniosła 53,6 mies. (przedłużona obserwacja: abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - mediana: 59 mies.);
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 93% chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (przedłużona obserwacja: abstrakt Wu 2021 - mediana okresu obserwacji: 59 mies.).

Zestawienie wyników dotyczących jakości życia w 24 tygodniu leczenia wskazuje na pogorszenie jakości życia ocenianej w poszczególnych domenach kwestionariusza EORT-QLQ-C30 oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia zarówno u chorych leczonych ibrutynibem (badanie RESONATE; publikacja Barrientos 2018), jak i u chorych otrzymujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO; na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov).

W badaniu RESONATE częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u chorych leczonych ibrutynibem wyniosła 7% (publikacja Brown 2018 - mediana okresu obserwacji 19 mies.), zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki - 17%, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu - 6% (publikacja Munir 2019 - mediana okresu obserwacji: 65,3 mies.), ciężkich zdarzeń niepożądanych - 72% (na podstawie clinicaltrials.gov).

W badaniu MURANO (publikacja Seymour 2018 - mediana okresu obserwacji: 24 mies.) zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 13% chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (publikacja Brown 2018 - mediana okresu obserwacji 19 mies.), zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki u 14% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu u 5% chorych (publikacja Munir 2019 - mediana okresu obserwacji: 65,3 mies.), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 46% (na podstawie clinicaltrials.gov).

IBR vs VR - porównanie pośrednie

Pośrednia ocena skuteczności ibrutynibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem na podstawie badań RESONATE (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR+IR) i MURANO (VR vs VR) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46 [95%CI: 0,80; 2,67], p=ns);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=2,05 [95%CI: 0,98; 4,29], p=ns).

Pośrednia ocena bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem na podstawie badań RESONATE (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR+IR) i MURANO (VR vs VR) wykazała:

- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu

z rytuksymabem (OR=0,59 [95%CI: 0,11; 3,02], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,17; 0,10], p=ns);

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=1,91 [95%CI: 0,72; 5,08], p=ns; RD=0,14 [95%CI: -0,07; 0,35], p=ns);
- porównywalne częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej anemii u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem;
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ból głowy, biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, anemii, zmęczenia, gorączki, nudności, trombocytopenii) u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem;
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neutropenii w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem [OR=0,37 [95%CI: 0,14; 0,98], p<0,05; RD=-0,24 [95%CI: -0,45; -0,03], p<0,05);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania zapalenia płuc w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=4,33 [95%CI: 0,80; 23,37], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,003; 0,27], p<0,05).

Wnioski

Heterogeniczność badań powoduje, że zestawienie wyników i analiza pośrednia powinny być interpretowane z ostrożnością.

Odsetki pacjentów którzy osiągnęli ogólną odpowiedź na leczenie IBR (91%) i schematem VR (93%) w obu analizowanych grupach są zbliżone. Podobnie zmiany ogólnej jakości życia (ogólnego stanu zdrowia), jak również zmiany jakości życia ocenianej w poszczególnych domenach kwestionariusza EORT-QLQ-C30. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów otrzymujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (53,6 miesiąca) jest wyższa niż mediana PFS w grupie pacjentów leczonych ibrutinibem (44,1 miesiąca).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR i schematem VR w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego oraz porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Pomimo numerycznych różnic wyniki nie osiągały istotności statystycznej, co w połączeniu z heterogenicznością badań, nie daje podstaw do uznania przewag któregośkolwiek z analizowanych terapii.

Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wskazanie terapii preferowanej. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, akceptując

ograniczenia przedstawionego zestawienia wyników i przeprowadzonego porównania pośredniego, **można wnioskować o zbliżonej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ibrutynibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.**

Podsumowując, ibrutynib w analizowanej populacji może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Pozytywna decyzja refundacyjna o rozszerzeniu wskazań dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) zapewni większej grupie chorych dostęp do nowoczesnej terapii o łatwej i wygodnej drodze podania (tabletki/kapsułki doustne). Analizowana terapia zalecana jest w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (PTHIT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2018 i BSH 2018) oraz rekomendowana przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych i instytucje działające w ochronie zdrowia (NICE 2017, SMC 2017, NCPE 2015, HAS 2015, PBAC 2016).

Rekomendacje i zalecenia kliniczne nie wskazują na terapię preferowaną, co dodatkowo wspiera wnioski z analizy o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa ibrutynibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.

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 przewlekłą białaczką limfocytową (CLL ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie ([REDACTED] Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).

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 przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu 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 przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Interwencja (I)	ibrutinib w monoterapii
Komparator (C)	wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• opracowania wtórne,• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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 2020 r., chorobowość białaczki na świecie oszacowano na 336 669 osób, w tym 75 870 osób w Europie (GLOBOCAN 2020). Przy założeniu, że CLL stanowi ok. 25% wszystkich białaczek (KRN), chorobowość CLL na świecie można oszacować na ok. 83 tys. osób.

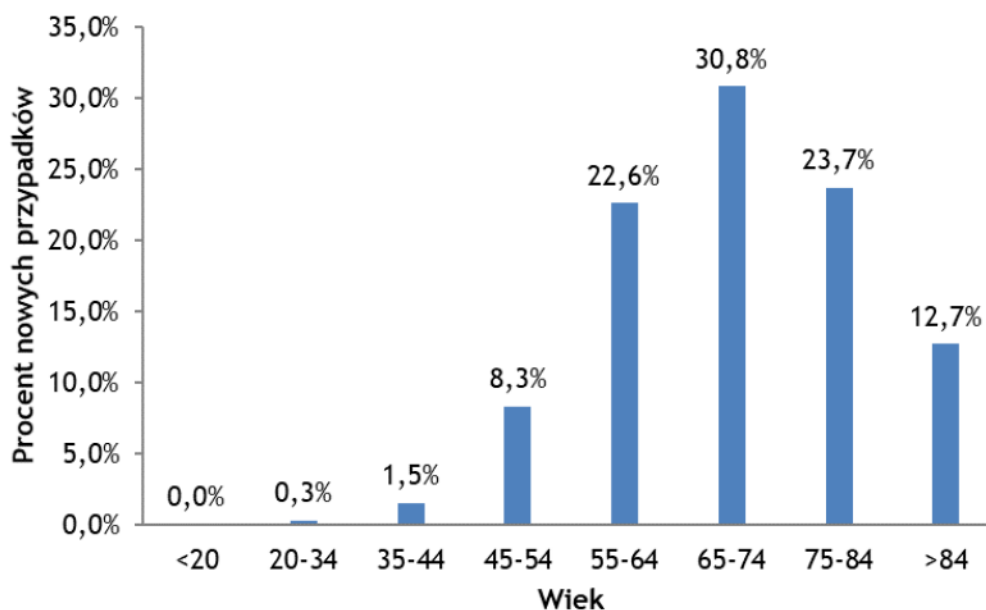
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 14. miejsce pod względem liczby zachorowań (474 519 nowych przypadków) oraz 11. miejsce pod względem liczby zgonów (311 954 zgonów) (GLOBOCAN 2020).

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 2021 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 21 250 nowych przypadków, co stanowi 1,1% 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).

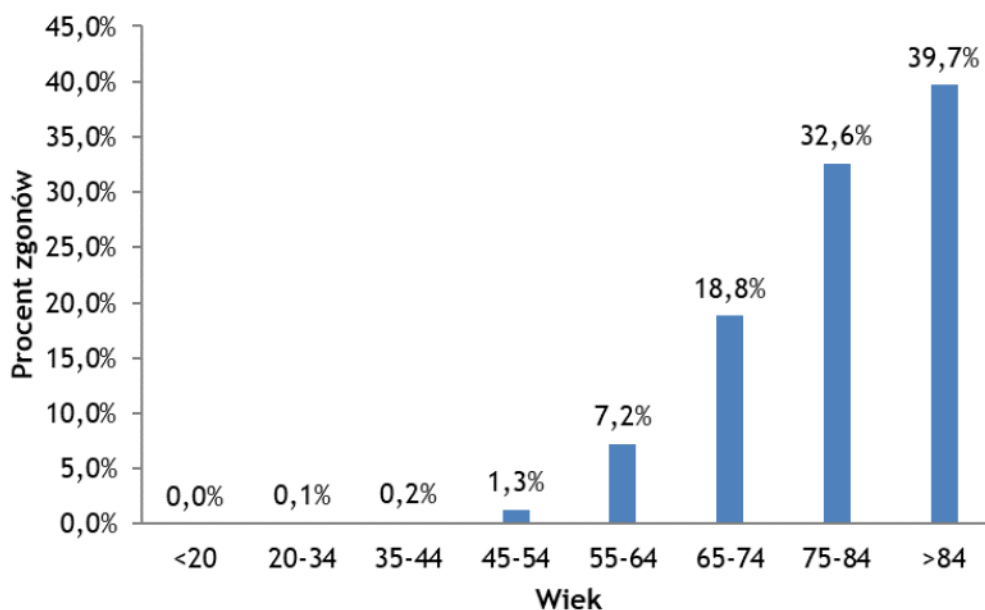
Na podstawie danych SEER z lat 2014-2018 roczny współczynnik zapadalności wynosił 4,9 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5/100 000, wśród mężczyzn 6,7/100 000, a wśród mężczyzn rasy białej 7,3/100 000. Ponadto, CLL najczęściej 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 2021 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 320 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 2015-2019. Wskaźniki śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej są wyższe u osób starszych - odsetek zgonów z powodu CLL jest najwyższy w grupie wiekowej 84+ (patrz poniższy wykres). Mediana wieku chorych z CLL w momencie zgonu wynosi 82 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 (0,7/100 000) (NCI SEER).

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



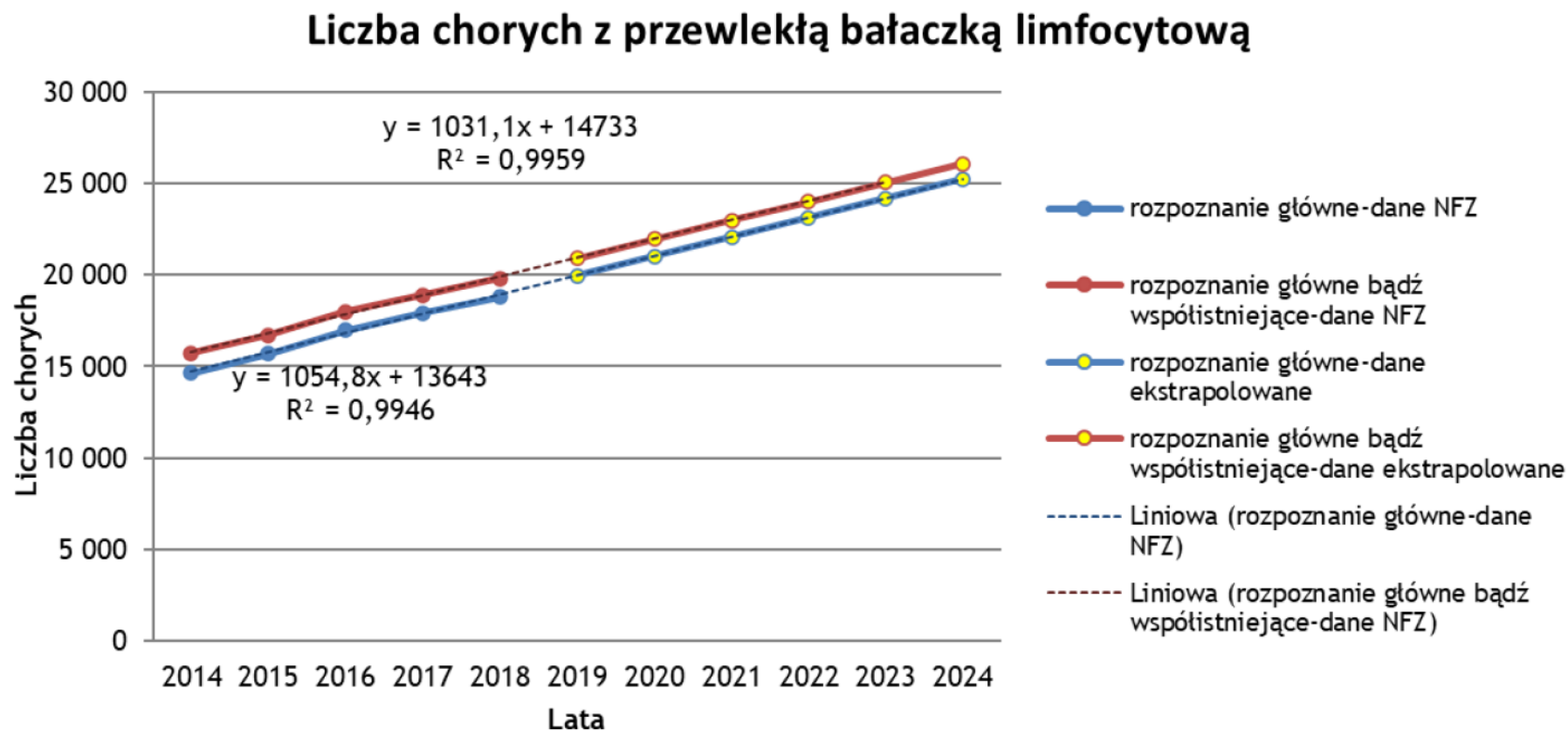
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlekłą białaczką 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 2019-2024. 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 2019-2024 (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. 1,18% i 0,83% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 r. wyniosła odpowiednio 2 023 i ok. 1 416 nowych zachorowań. Zapadalność na CLL u kobiet wyniosła ok. 608 nowych przypadków, a u mężczyzn - ok. 809 nowych przypadków, co stanowiło odpowiednio ok. 0,71% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory (KRN).

W 2019 r. śmiertelność z powodu białaczki limfatycznej i przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła odpowiednio 1 344 i ok. 941 zgonów, co stanowiło odpowiednio 1,34% i 0,94% zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Śmiertelność na CLL wśród kobiet wyniosła ok. 424 zgony, a wśród mężczyzn - ok. 517 zgonów, co stanowiło odpowiednio ok. 0,92% i 0,95% 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).

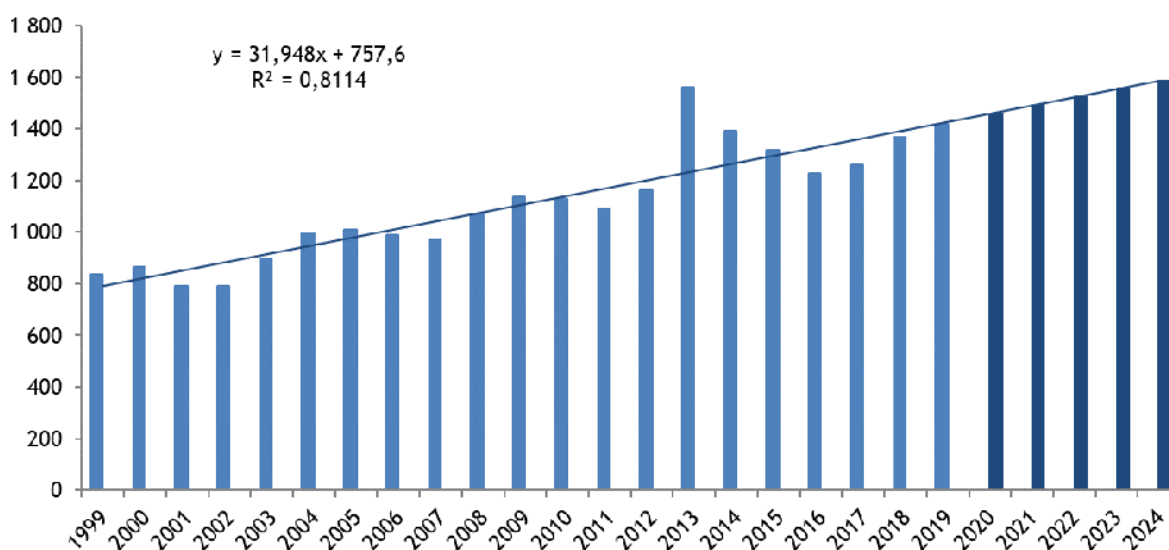
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
1999	1 197	838	932	652
2000	1 237	866	978	685
2001	1 132	792	998	699
2002	1 131	792	1 047	733
2003	1 283	898	1 052	736
2004	1 427	999	1 098	769
2005	1 445	1 012	1 123	786
2006	1 415	991	1 184	829
2007	1 381	967	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
2018	1 953	1 367	1 430	1001
2019	2 023	1 416	1 344	941

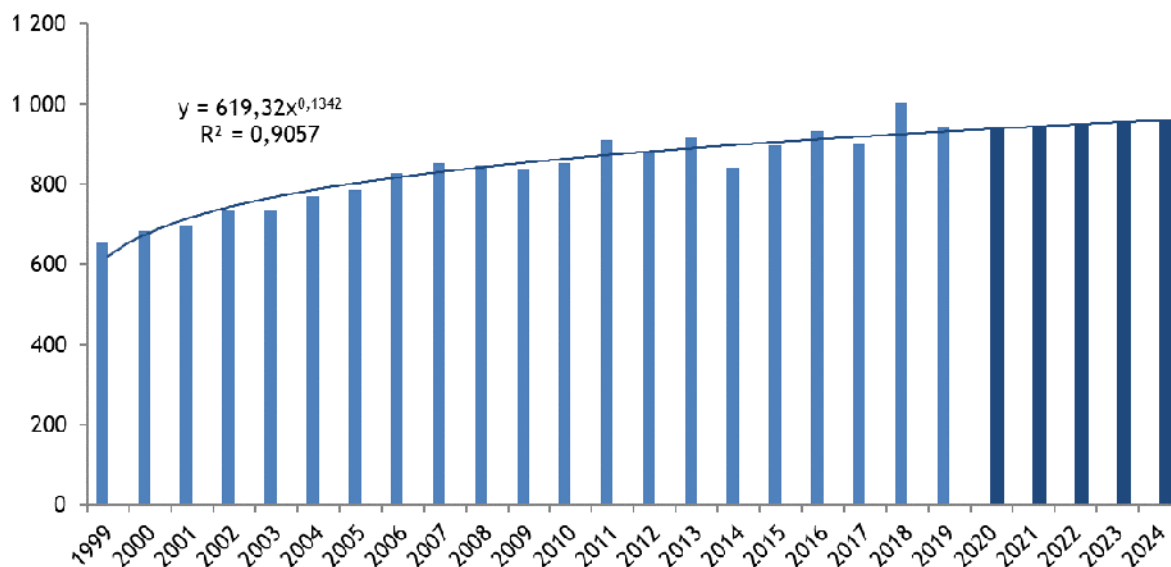
*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2020-2024.

Ryc. 4. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2020-2024 w Polsce.



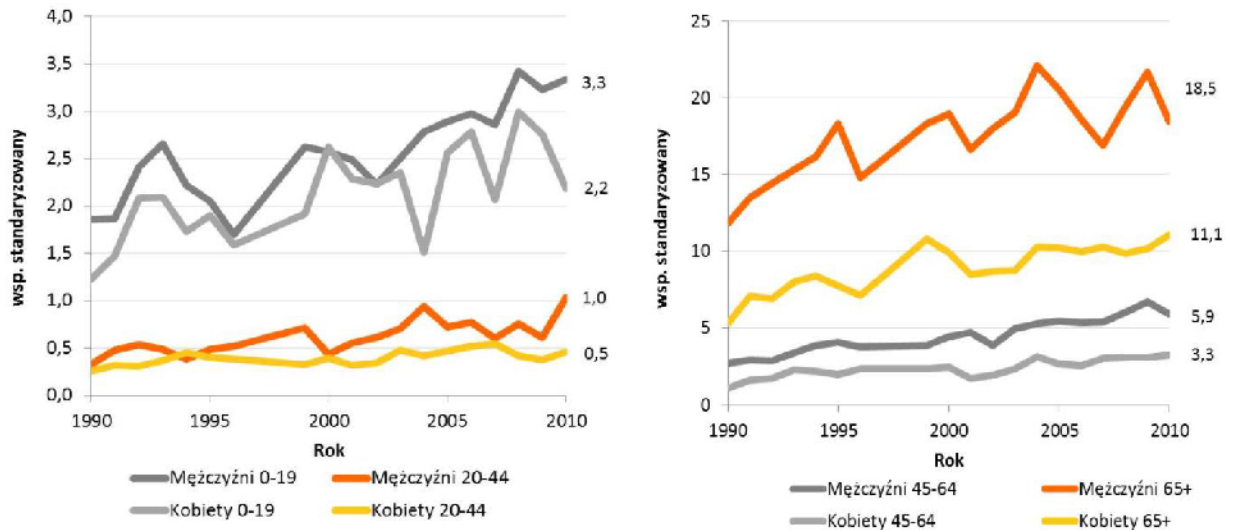
Ryc. 5. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.



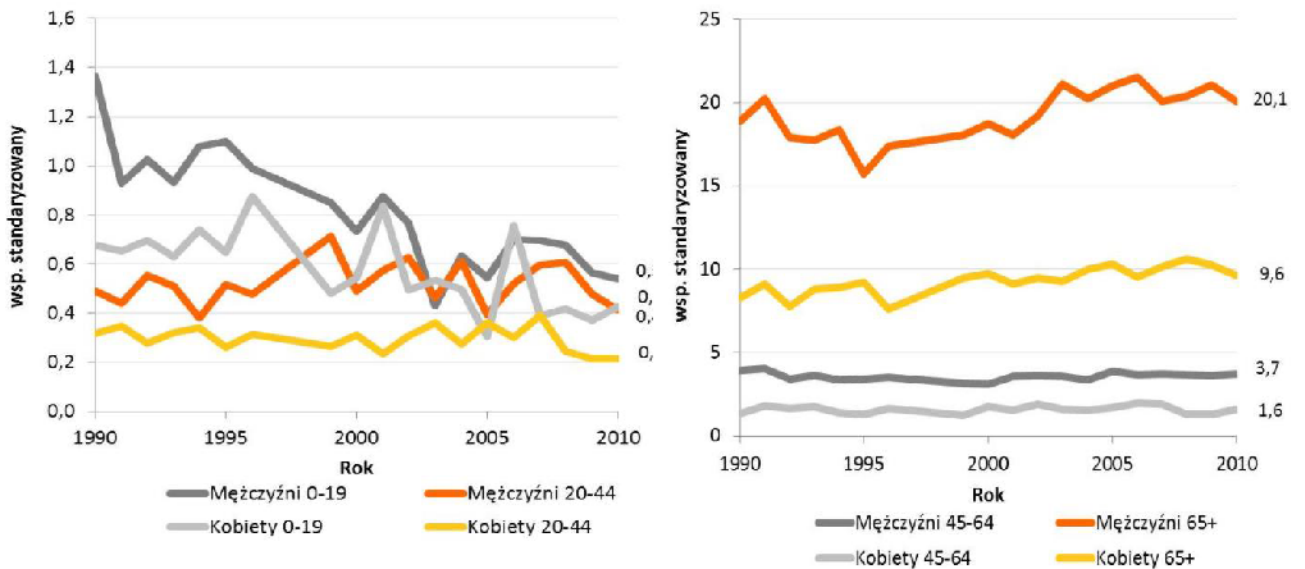
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestolecu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 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 limfocytową w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wiekowych.



Ryc. 7. Trendy umieralności na białaczkę limfocytową 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 20 kwietnia 2022 r. 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. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem),
- obinutuzumab (B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem),
- wenetoklaks (B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem).

Ibrutinib (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:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B

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)

- c) 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 ibrutinibu 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 ibrutinib porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania ze wspólną dla ibrutinibu grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;

Interwencja (I):

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

Komparatory (C):

- wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR),

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,
- 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 (oporna lub nawrotowa 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 oporną lub nawrotową 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 Japonii¹,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia ibrutynibem,
- liczba chorych leczonych ibrutynibem: <100 (badania kliniczne), <500 chorych (badania efektywności praktycznej),
- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),
- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia² lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe

¹ Wykluczono również badania, w których zdecydowaną większość chorych włączonych do badania stanowili chorzy z Chin lub Japonii.

² Nie wykluczono badań, w których populację stanowili chorzy z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową lub małym chłoniakiem limfocytowym (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*). SLL jest typem chłoniaka podobnym do CLL o podobnym postępowaniu (IHIT).

było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia),

- nieadekwatny 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 23 lutego 2022 r.;
- EMBASE z datą odcięcia 23 lutego 2022 r.;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 23 lutego 2022 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 23 lutego 2022 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: 24 lutego 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).

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 23 lutego 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. 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 z wybranym komparatorem, tj. wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano potencjalne komparatory pośrednie: akalabrutynib (AKA), ofatumumab (OFA), rytuksymab i ibrutynib w połączeniu z rytuksymabem. W aneksie 13.1. przedstawiono strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie ibrutynibu oraz schematu VR.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 23.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	244 222
#2	leukemia	351 755
#3	leukem*	354 637
#4	leukaemia	351 755
#5	leukaem*	42 972
#6	leucaemia	70
#7	leucaem*	152
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	367 981
#9	lymphocytic	779 029
#10	#8 AND #9	76 330
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	75 420
#12	Lymphocytic Leukemia	96 986
#13	#10 OR #11 OR #12	124 764
#14	chronic	1 588 738
#15	#13 AND #14	37 152
#16	CLL	16 817
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	17 638

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	26 568
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	39 444
#20	relapsed OR refractory	801 180
#21	relapsed/refractory	5 566
#22	previously treated	32 051
#23	#20 OR #21 OR #22	1 131 454
#24	#19 AND #23	6 697
#25	ibrutinib [NM]	1 597
#26	ibrutinib	2 970
#27	PCI 32765 [NM]	1 597
#28	PCI 32765	2 976
#29	PCI32765	2 976
#30	PCI-32765	2 976
#31	Imbruvica	2 973
#32	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	2 979
#33	#24 AND #32	542
#34	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 52 0671
#35	(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	565 967

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])	
#36	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	3 160 070
#37	#34 OR #35 OR #36	4 694 243
#38	#23 AND #37	211
#39	animals [MH] NOT humans [MH]	4 962 188
#40	#38 NOT #39	211

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 23.02.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	406 586
#2	leukemia	538 456
#3	leukem*	548 572
#4	leukaemia	53 174
#5	leukaem*	57 692
#6	leucaemia	111
#7	leucaem*	225
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	558 947
#9	lymphocytic	114 463
#10	#8 AND #9	48 842
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	144 146
#12	'lymphocytic leukemia'	38 226
#13	#10 OR #11 OR #12	152 874
#14	chronic	2 2023 807
#15	#13 AND #14	62 611

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	CLL	32 276
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	49 386
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	29 573
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	74 859
#20	relapsed OR refractory	294 280
#21	relapsed/refractory	17 176
#22	'previously treated'	32 884
#23	#20 OR #21 OR #22	323 401
#24	#19 AND #23	8 977
#25	'ibrutinib'/exp	9 248
#26	'ibrutinib'	9 671
#27	'pci 32765'/exp	9 248
#29	'pci 32765'	456
#30	'pci32765'	216
#31	'pci-32765'	456
#32	Imbruvica	288
#33	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	9 730
#34	#24 AND #33	1 758
#35	#34 AND [randomized controlled trial]/lim	127
#36	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 274 948
#37	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'	372 340
#38	#36 AND #37	294 490
#39	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	461 945
#40	#38 OR #39	553 423
#41	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	2 547 860
#42	#40 OR #41	2 996 138
#43	#34 AND #42	437
#44	#35 OR #43	517
#45	#44 AND [animals]/lim	18
#46	#44 NOT #45	499
#47	#40 AND [embase]/lim	493

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 23.02.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4 929
#2	leukemia	16 165
#3	leukem*	15 553
#4	leukaemia	16 168
#5	leukaem*	2 479
#6	leucaemia	76
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	16 412
#9	lymphocytic	2 783
#10	#8 AND #9	2 168
#11	lymphocytic leukemia	2 162
#12	#10 OR #11	2 168
#13	chronic	164 723
#14	#12 AND #13	1 836
#15	CLL	1 608
#16	chronic lymphocytic leukemia	1 836
#17	#14 OR #15 OR #16	2 184
#18	relapsed OR refractory	26 145
#19	'previously treated'	21 175
#20	#18 OR #19	45 364
#21	#17 AND #20	932
#22	ibrutinib	645
#23	pci 32765	34
#24	pci-32765	34
#25	pci32765	1
#26	imbruvica	28
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	649
#28	#21 AND #27	268
#29	#28 in Cochrane Reviews	1
#30	#28 in Cochrane Protocols	2
#31	#28 in Trials	264
#32	#28 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 23.02.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia	486

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#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
#12	Imbruvica	7
#13	#11 OR #12	14
#14	#10 AND #13	6

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED]. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 13.3 13.4, 13.5).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,

- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- 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 13.10 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] 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 (OR, ang. *relative risk*,) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*), 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 (95% CI, ang. *95% confidence interval*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 365 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

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 23 lutego 2022 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 13 publikacji, spośród których 12 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu.

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 publikację (NICE 2018), w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem. Opracowanie wtórne nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Przedstawiono w nim jednak wyniki porównania ibrutynibu z wybranym komparatorem, tj. wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem.

Ostatecznie do analizy włączono 2 opracowania wtórne (Chen 2019, NICE 2018).

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

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

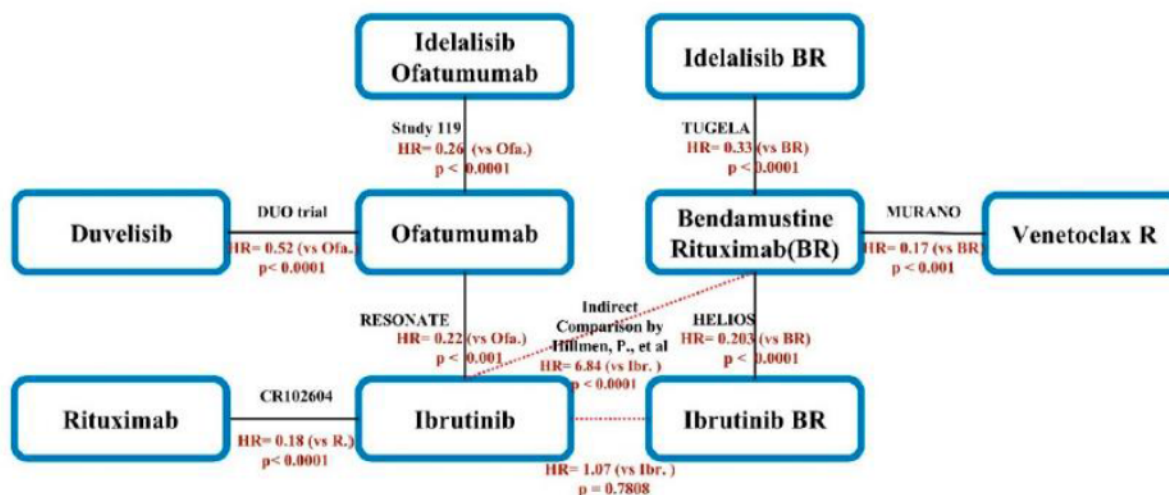
Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.9.

Chen 2019

Celem opracowania wtórnego **Chen 2019** było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej i ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia od 1 stycznia 2005 r. do 6 stycznia 2019 r. w następujących bazach: PubMed, EMBASE, LILACS i *The Cochrane Library*. Przeszukiwano również *Google Scholar*, *www.ClinicalTrials.gov*, *UK National Research Register* oraz materiały z najważniejszych spotkań międzynarodowych w hematologii i onkologii, takich jak Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO 2018) oraz Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne (EHA 2018). Ponadto do przeglądu włączono referencje zidentyfikowanych publikacji. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących nowe terapie i standardowe schematy leczenia opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. Włączono publikacje, w których oceniano przeżycie wolne od progresji (PFS) choroby lub przeżycie całkowite (OS). Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań, w tym 7 badań RCT (m. in. badania RESONATE i MURANO włączone

w niniejszym przeglądzie) oraz badanie, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie ibrutynibu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR). Na podstawie badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono metaanalizę zgodnie z poniższym schematem.

Ryc. 8. Schemat metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.



Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono z uwzględnieniem ofatumumabu jako komparatora (patrz Tab. 8). Stosowanie większości analizowanych terapii, z wyjątkiem schematu BR i terapii rytuksymabem, związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem. W zakresie przeżycia całkowitego, wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia w grupie ibrutynibu oraz wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z ofatumumabem. W oparciu o wartości HR utworzono ranking terapii z wykorzystaniem wartości SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*). Ranking terapii wg SUCRA został przedstawiony na dwuwymiarowym wykresie punktowych (patrz Ryc. 9).

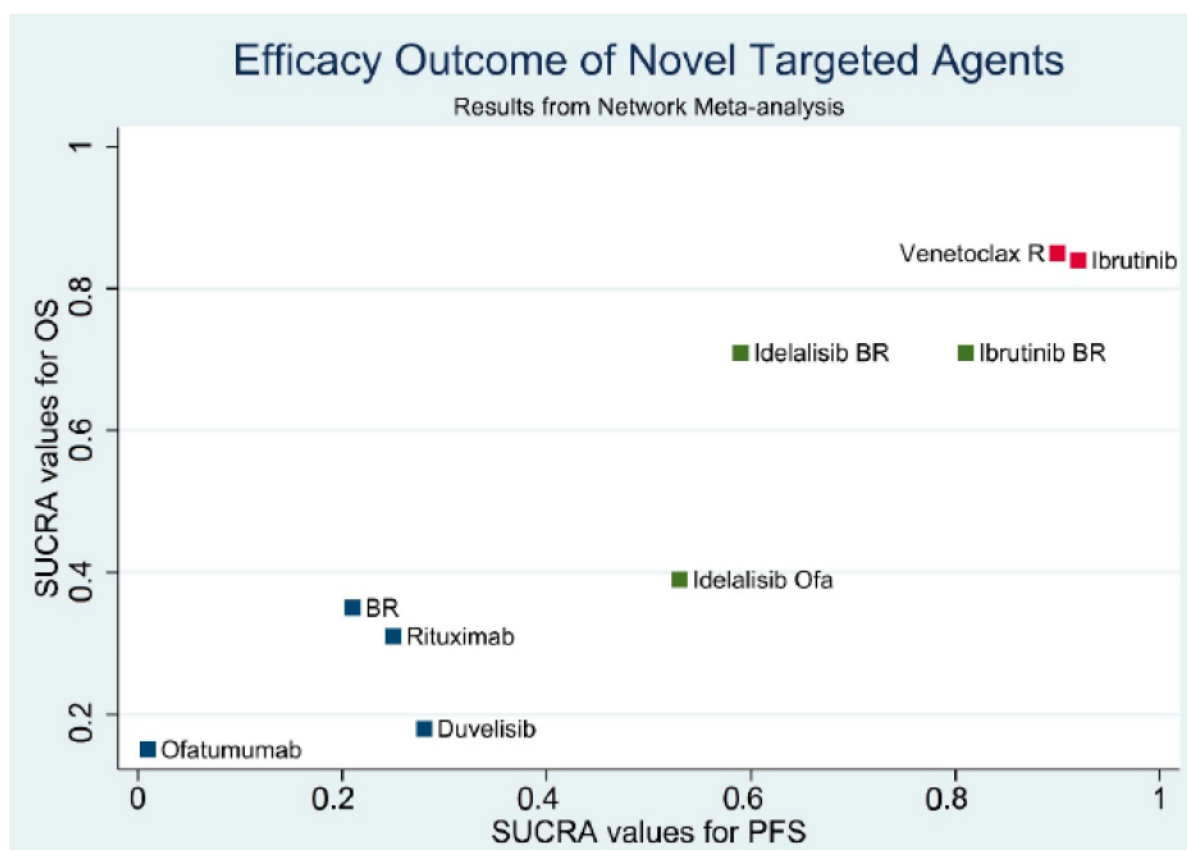
Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.

Interwencja	HR [95%CI]*	SUCRA
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Ibrutinib	0,10 [0,07; 0,14]	0,92
Wenetoklaks + rytuksymab	0,10 [0,05; 0,21]	0,90
Ibrutinib + BR	0,12 [0,07; 0,22]	0,81
Idelalizyb + BR	0,20 [0,10; 0,39]	0,59
Idelalizyb + ofatumumab	0,26 [0,18; 0,38]	0,53
Duvelisyb	0,52 [0,39; 0,69]	0,28
Rytuksymab	0,56 [0,29; 1,06]	0,25

Interwencja	HR [95%CI]*	SUCRA
BR	0,62 [0,34; 1,12]	0,21
Przeżycie całkowite (OS)		
Wenetoklaks + rytuksymab	0,335 [0,112; 0,0997]	0,85
Ibrutynib	0,361 [0,208; 0,627]	0,84
Idelalizyb + BR	0,432 [0,166; 1,126]	0,71
Ibrutynib + BR	0,435 [0,181; 1,048]	0,71
Idelalizyb + ofatumumab	0,750 [0,480; 1,172]	0,39
BR	0,697 [0,291; 1,672]	0,35
Rytuksymab	0,809 [0,331; 1,76]	0,31
Duvelisyb	0,990 [0,650; 1,508]	0,18

*Wyniki HR dla porównania danej interwencji z ofatumumabem.

Ryc. 9. Ranking terapii wg SUCRA na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.



Dodatkowo, w opracowaniu wtórnym przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej na podstawie badań bezpośrednich (ang. *head-to-head*), które wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie PFS (HR=0,956 [95%CI: 0,526; 1,735], p=ns) oraz OS (HR=1,079 [95%CI: 0,919; 9,530], p=ns).

Podsumowując, wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019 oraz ranking terapii wg SUCRA **wskazują na porównywalną skuteczność ibrutinibu oraz wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem** w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

NICE 2018

W opracowaniu **NICE 2018** przedstawiono dowody naukowe i wyniki analizy HTA dla wenetoklaksu, która została złożona w Wielkiej Brytanii. Celem opracowania wtórnego NICE 2018 była ocena stosowania wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w populacji chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. W tym celu wykonano przegląd systematyczny literatury w bazach MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* z datą odcięcia do 21 lipca 2017 r. (aktualizacja 30 kwietnia 2018 r.). Ze względu na brak badań bezpośrednich, w celu porównania schematu VR z ibrutinibem, przeprowadzono porównanie pośrednie, w którym wykorzystano m. in. wyniki badania RESOANTE i MURANO (badania włączone w niniejszym przeglądzie). Szczegółowa metodyka porównania została przedstawiona w dokumencie NICE z 2018 r. (rozdz. B.2.9). Wyniki przeprowadzonego porównania zostały zaczernione. W dokumentach NICE zostały przedstawione dodatkowo wyniki porównania przeprowadzonego przez *Evidence Review Group* (ERG), która dokonała oceny i przeglądu dowodów złożonych przez firmę. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez ERG wskazują na **brak istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem**, w zakresie PFS (VR vs IBR: HR=1,43 [95%CI: 0,78-2,61], p=ns) oraz OS (VR vs IBR: HR=1,08 [95%CI: 0,42; 2,73], p=ns).

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.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały 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.

Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Chen 2019	NICE 2018
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Chen 2019	NICE 2018
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
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	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?	tak	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	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?	nie	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z wybranym komparatorem (wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem) poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) ibrutinibu 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 91 prac, 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 Ryc. 11.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR). Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano następujące potencjalne komparatory pośrednie: akalabrutynib (badanie ELEVETE-RR), ofatumumab (badanie RESONATE), rytuksymab (badanie Huang 2018) i ibrutinib w połączeniu z rytuksymabem (badanie Burger 2019). Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (patrz: AWA Venclyxto 2020) oraz w raporcie HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) nie jest możliwe przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych komparatorów pośrednich.

Zgodnie z raportem HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) możliwe jest przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem akalabrutynibu i schematu stanowiącego połączenie bendamustyny z rytuksymabem (schemat BR) jako komparatorów pośrednich - patrz Ryc. 10. W związku z powyższym przeprowadzono aktualizację wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR, przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu z datą odcięcia od 1 maja 2021 r. (wyszukiwanie badań w raporcie dla akalabrutynibu zostało przeprowadzone do 12 czerwca 2021 r.) - patrz rozdz. 13.1. Poszukiwano badań z względnie jak najmniejszą heterogenicznością.

Podwójne porównanie pośrednie opiera się m. in. na badaniu ELEVATE-RR porównującym bezpośrednio akalabrutynib z ibrutinibem. Okres obserwacji w badaniu ELEVATE-RR jest krótszy niż w badaniu rejestracyjnym dla ibrutinibu, tj. badaniu RESONATE porównującym bezpośrednio ibrutinib z ofatumumabem (41 mies. vs 65 mies.). W związku z tym, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia prostego porównania pośredniego w oparciu o wyniki badania RESONATE oraz ograniczenia podwójnego porównania pośredniego, w ramach analizy klinicznej przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem. W tym celu do przeglądu włączono dwa

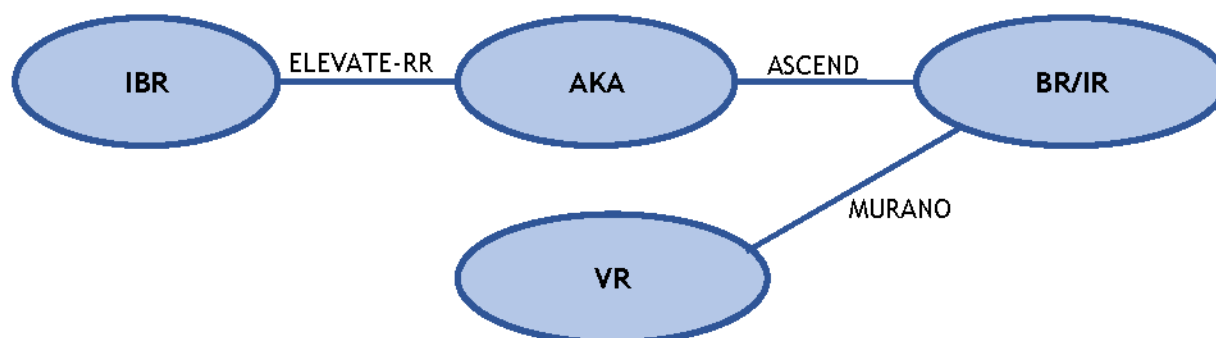
badania rejestracyjne, tj. 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). Populacje chorych w badaniach RESONATE i MURANO są spójne z populacją wnioskowaną.

W zestawieniu wyników IBR vs VR nie uwzględniono innych badań dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR). ze względu na krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.), czy heterogeniczność populacji (w badaniu Huang 2018 ponad 80% stanowili chorzy z Chin, co stanowiło kryterium wykluczenia z przeglądu; do badania ELEVETE-RR włączono chorych z ECOG=2 [ok. 8% chorych], w badaniach RESONATE i MURANO uwzględniono chorych z ECOG=0-1).

Dodatkowo, pod warunkiem zaakceptowania braku homogeniczności, przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie heterogenicznością, przeprowadzono porównanie pośrednie IBR vs VR (patrz Ryc. 10) poprzez następujące badania:

- ELEVATE-RR: ibrutinib (IBR) w porównaniu z akalabrutynibem (AKA),
- ASCEND: akalabrutynib (AKA) w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (IR).
- MURANO: wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) vs w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR).

Ryc. 10. Schemat porównania pośredniego ibrutinibu (IBR) z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR).



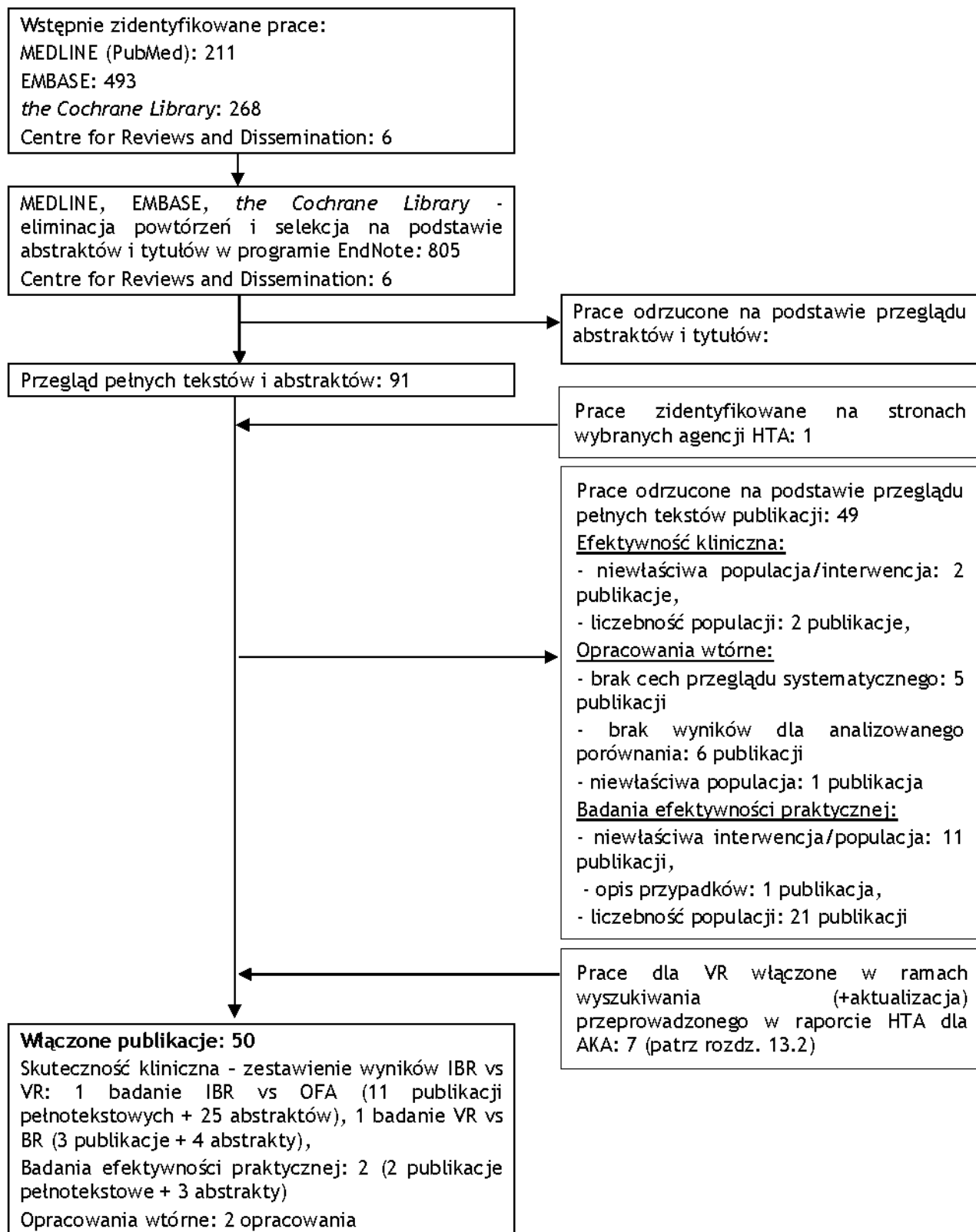
AKA - akalabrutynib; BR - bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem; IR - idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem; VR - wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej semaglutylidu podawanego doustnie przedstawiono w rozdz. 7.

Listę publikacji włączonych do pracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.9.

Ryc. 11 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutinibu (diagram QUOROM/PRISMA).



IBR - ibrutinib; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR-bendamustyna + rytuksymab; OFA - ofatumumab.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia prostego porównania pośredniego (patrz rozdz. 4.2) do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu z ofatumumabem (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO) w celu zestawienia wyników IBR vs VR.

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

Do badania RESONATE włączono dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagających terapii, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. W badaniu MURANO populację stanowili dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą terapii, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

W badaniu RESONATE chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej ibrutinib (IBR) lub ofatumumab (OFA), natomiast w badaniu MURANO chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy stosującej wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) lub bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR). W badaniach włączonych do przeglądu randomizacja była stratyfikowana pod względem obecności lub braku delecji 17p (badanie RESONATE i MURANO), odpowiedzi na wcześniejszą terapię oraz regionu geograficznego (badanie MURANO).

W zestawieniu wyników (patrz rozdz. 4.2) uwzględniono ramiona badań, w których chorzy przyjmowali analizowaną interwencję (IBR) lub komparator (VR). Do badań RESONATE i MURANO włączono odpowiednio 391 i 398 chorych, w tym odpowiednio 195 i 194 chorych w analizowanych ramionach.

Badanie RESONATE zostało przeprowadzone w 76 ośrodkach w 10 krajach w Ameryce Północnej, Australii i Europie, z kolei badanie MURANO w 111 ośrodkach w 20 krajach w Ameryce Północnej, Australii, Azji i Europie.

W badaniu RESONATE ibrutinib podawano w dawce 420 mg dziennie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby. Ofatumumab podawano dożylnie przez okres 24 tygodni w początkowej dawce 300 mg w 1. tygodniu, a następnie w dawce 2 000 mg co tydzień przez 7 tygodni i co 4 tygodnie przez kolejne 16 tygodni.

W badaniu MURANO w ramieniu VR zastosowano schemat miareczkowania dawki mający na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Wenetoklaks podawano zgodnie z 5-tygodniowym harmonogramem stopniowego zwiększania dawki od 20 mg do 400 mg dziennie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki kontynuowano podawanie wenetoklaksu w dawce 400 mg oraz rozpoczęto podawanie rytuksymabu

dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała (1. dzień 1. 28-dniowego cyklu), a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu cykli 2.-6. Podawanie wenetoklaksu kontynuowano przez 2 lata (od 1. dnia 1. cyklu, w którym rozpoczęto podawanie rytuksymabu), jeśli nie wystąpiła wcześniej progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność. W ramieniu BR podawano bendamustynę dożylnie w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli w połączeniu z rytuksymabem zgodnie z dawkowaniem opisanym powyżej (w ramieniu VR).

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- RESONATE: 9,4 mies. (publikacja Byrd 2014), 19 mies. (publikacja Brown 2018), 44 mies. (publikacja Byrd 2019), 65,3 mies. (publikacja Munir 2019);
- MURANO: 23,8 mies. (publikacja Seymour 2018), 48 mies. (publikacja Kater 2020); 59,2 mies. (abstrakty Kater 2020a i Wu 2021).

Głównym punktem końcowym w badaniach klinicznych włączonych do analizy było przeżycie wolne od progresji (PFS), przy czym w badaniu RESONATE oceniane przez niezależną komisję, a w badaniu MURANO przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m. in. przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo. W badaniu MURANO oceniano również przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji, wskaźnik minimalnej choroby resztkowej, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od zdarzeń (zgon, progresja, nawrót choroby lub rozpoczęcie nowej terapii w przewlekłej białaczce limfocytowej) oraz czas do następczej terapii CLL.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach RESONATE i MURANO została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja oceny bezpieczeństwa, ang. *safety population*).

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

Szczegółowy opis badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (badanie ELEVATE-RR i badanie ASCEND) został przedstawiony w analizie klinicznej dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021) w rozdziale 16.17 (badanie ASCEND - rozdz. 16.17.1; badanie ELEVATE-RR - rozdz. 16.17.2).

Tab. 10. 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 OFA							
RESONATE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	76 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Belgii, Francji, Irlandii, Włoszech, Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii*	391 chorych	mediana: publikacja Byrd 2014 - 9,4 mies.; publikacja Brown 2018 - 19 mies.; publikacja Byrd 2019 - 44 mies.; publikacja Munir 2019 - 65,3 mies.	dorośli chorzy z oporną lub nawrotową CLL lub SLL wymagającą terapii, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	IBR (420 mg dziennie**), N=195 OFA***, N=196
VR vs BR							
MURANO	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	111 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Danii, Francji, Niemczech, Włoszech, Korei Południowej, Holandii, Nowej Zelandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Tajwanie, Wielkiej Brytanii i na Węgrzech*	389 chorych	mediana: publikacja Seymour 2018 - 23,8 mies.; publikacja Kater 2020 - 48 mies.; abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - 59,2 mies.	dorośli chorzy z oporną lub nawrotową CLL wymagającą terapii, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii (w tym co najmniej jedno schemat chemioterapii)	VR [^] , N=194 BR ^{^^} , N=195

CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL-chłoniak z małych limfocytów; IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *na podstawie danych na stronie clinicaltrial.gov; **do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności; ***ofatumumab podawano dożylnie przez okres 24 tygodni w początkowej dawce 300 mg w 1. tygodniu, a następnie w dawce 2 000 mg co tydzień przez 7 tygodni i co 4 tygodnie przez kolejne 16 tygodni; ^wenetoklaks podawano zgodnie z 5-tygodniowym harmonogramem stopniowego zwiększania dawki od 20 mg do 400 mg dziennie (schemat miareczkowania dawki ma celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza), po zakończeniu schematu miareczkowania dawki kontynuowano podawanie wenetoklaksu w dawce 400 mg i rozpoczęto podawanie rytuksymabu dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała dla pierwszej dawki (1. dzień 1. cyklu) i 500 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu 28-dniowych cykli 2-6., podawanie wenetoklaksu kontynuowano przez 2 lata (od 1. dnia 1. cyklu) jeśli nie wystąpiła progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność; ^^bendamustynę podawano dożylnie w dawce 70 mg/ m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli, dawkowanie rytuksymabu w schemacie BR było takie same jak w schemacie VR.

Tab. 11. 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 OFA						
RESONATE	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Pharmacyclics</i> i <i>Janssen</i> .	Skuteczność: tak* Bezpieczeństwo: nie*	H: bd (domyślnie: <i>superiority</i>)	tak
VR vs BR						
MURANO	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Genentech</i> i <i>AbbVie</i> .	Skuteczność: tak* Bezpieczeństwo: nie*	H: bd (domyślnie: <i>superiority</i>)	tak

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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 obu analizowanych badań.

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

Ocena jakości badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (badanie ELEVATE-RR i badanie ASCEND) została przedstawiona w analizie klinicznej dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021) w rozdziale 16.8 (badanie ASCEND - rozdz. 16.8.3; badanie ELEVATE-RR - rozdz. 16.8.2).

Tab. 12. 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 OFA					
RESONATE	1*	0	1	2	IIA
VR vs BR					
MURANO	1*	0	1	2	IIA

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *brak opisu randomizacji.

Tab. 13. 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 OFA							
RESONATE	niskie*	nieznane**	nieznane**	niskie^	niskie^^	niskie^^^	niskie#
VR vs BR							
MURANO	niskie*	nieznane**	nieznane**	niskie^	niskie^^	niskie^^^	niskie#

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *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 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 $\leq 10\%$; ^^opisano 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 (RESONATE i MURANO).

Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (badanie ELEVATE-RR i badanie ASCEND) zostało przedstawione w analizie klinicznej dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021) w rozdziale 16.17 (badanie ASCEND - rozdz. 16.17.1; badanie ELEVATE-RR - rozdz. 16.17.2).

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
IBR vs OFA		
RESONATE	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagającym terapii, chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, nieodpowiedni kandydaci do leczenia analogami puryny (krótka przerwa bez progresji choroby po chemioimmunoterapii, choroby współistniejące, wiek ≥ 70 lat lub delecja chromosomu 17p13.1*), ECOG 0-1, bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 750 komórek/μl, liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek/μl, odpowiednia czynność wątroby i nerek, pisemna zgoda 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci wymagających leczenia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4/5
VR vs BR		
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, diagnoza opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej terapii, chorzy, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii (w tym co najmniej jednej schemat chemioterapii)**, ECOG 0-1, odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> przekształcenie przewlekłej białaczki limfocytowej w postać agresywną lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez CLL, wcześniejszy allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych, duża dysfunkcja narządów, czynna infekcja, inny nowotwór złośliwy, ciąża lub karmienie piersią, przyjmowanie warfaryny (podczas zwiększania dawki wenenoklaksu) lub silnych inhibitorów/

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		induktorów CYP3A4

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *szczegółowe kryteria kwalifikacji definiujące „brak kwalifikacji do leczenia analogami purynowym” w załączniku do publikacji Byrd 2014; **pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie bendamustyną, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił co najmniej 24 miesiące.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu MURANO stanowili chorzy z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, a w badaniu RESONATE - chorzy z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (95%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (5%).

W badaniu RESONATE 391 chorych randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup przyjmujących ibrutinib (IBR) lub ofatumumab (OFA), natomiast w badaniu MURANO 389 chorych randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup stosujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) lub bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR).

Mediana wieku u chorych włączonych do analizowanych badań była porównywalna i wyniosła 64,5-67 lat (w zależności od ramienia). W obu badaniach większość stanowili mężczyźni (68% w badaniu RESONATE i 74% w badaniu MURANO).

Na podstawie charakterystyki populacji całkowitej w obu badaniach można wnioskować o istotnej heterogeniczności w zakresie populacji. Do badania RESONATE włączono chorych z bardziej zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową/chłoniakiem z małych limfocytów - odsetek chorych wysokiego ryzyka wg skali Rai wyniósł 56% w badaniu RESONATE i jedynie 18% w badaniu MURANO. Dodatkowo, w badaniu RESONATE prawie połowę (49%) stanowili pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie, co wskazuje na zaawansowaną postać opornej lub nawrotowej CLL. W badaniu MURANO, ze względu na kryteria włączenia do badania (chorzy, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii, patrz rozdz. 4.2.3), odsetek chorych po co najmniej trzech wcześniejszych terapiach wynosił 16%.

Procesy randomizacji w obu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup z wyjątkiem odsetka pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby III-IV wg klasyfikacji Rai (badanie MURANO), który był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonych badań klinicznych (RESONATE i MURANO).

Charakterystyki populacji chorych włączonych do badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (badanie ELEVATE-RR i badanie ASCEND) zostały przedstawione w analizie klinicznej dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021) w rozdziale 16.17 (badanie ASCEND - rozdz. 16.17.1; badanie ELEVATE-RR - rozdz. 16.17.2).

Tab. 15. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.

Charakterystyka pacjentów	RESONATE		MURANO	
	IBR (N=195)	OFA (N=196)	VR (N=194)	BR (N=195)
Chorzy z chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), n (%)	10 (5)	8 (4)	0	0
Wiek, lata, mediana (zakres)	67,0 (30-86)	67,0 (37-88)	64,5 (28-83)	66,0 (22-85)
Mężczyźni, n (%)	129 (66)	137 (70)	136 (70)	151 (77)
Delecja 17p, n (%)	63 (32)	64 (33)	46/173 (27)	46/169 (27)
Mutacja Tp53, n	-	-	48/192 (25)	51/184 (28)
Delecja 17p i mutacja TP53, n (%)	-	-	22/171 (13)	22/158 (14)
ECOG, n (%)				
0	79 (41)	80 (41)	111 (57)	108 (56)
1	116 (59)	116 (59)	82 (42)	84 (43)
2*	0	0	1 (<1)	2 (1)
Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Rai, n (%)				
0-II	86 (44)	83 (42)	88/130 (68)	103/140 (74)
III-IV	109 (56)	110 (58)	30/130 (23)	18/140 (13)
Liczba wcześniejszych terapii				
mediana (zakres)	3 (1-12)	2 (1-13)	-	-
1	-	-	111 (57)	117 (60)
2	-	-	57 (29)	43 (22)
≥3	103 (53)	90 (46)	26 (13)	35 (18)
Typy wcześniejszych terapii CLL, n (%)				
Leki (czynniki) alkilujące	181 (93)	173 (88)	182 (93)	185 (95)
Analogi puryny	166 (85)	151 (77)	157 (81)	158 (81)
Przeciwciała anty-CD20	183 (94)	176 (90)	153 (79)	148 (76)
Inhibitory receptora limfocyту B (BCR), n (%)	-	-	5 (3)	3 (2)
Bendamustyna	84 (43)	73 (37)	-	-
Alemtuzumab	40 (21)	33 (17)	-	-
Przeszczep allogeniczny	3 (2)	1 (1)	-	-

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *Zgodnie z kryteriami włączenia do obu badań, kwalifikowano jedynie chorych z ECOG 0-2 (patrz rozdz. 4.2.3).

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Zestawienie punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (badanie ELEVATE-RR i badanie ASCEND) zostało przedstawione w analizie klinicznej dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021) w rozdziale 16.17 (badanie ASCEND - rozdz. 16.17.1; badanie ELEVATE-RR - rozdz. 16.17.2).

Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
IBR vs OFA		
RESONATE	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)* 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie,
VR vs BR		
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*, • ogólna odpowiedź na leczenie, • całkowita odpowiedź na leczenie, • przeżycie całkowite (OS), • wskaźnik minimalnej choroby resztkowej, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od zdarzeń (zgon, progresja, nawrót choroby lub rozpoczęcie nowej terapii w przewlekłej białaczce limfocytowej), • czas do rozpoczęcia następnej terapii CLL

IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *wg oceny niezależnej komisji; **wg oceny badacza.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W badaniu RESONATE (publikacja Munir 2019, mediana okresu obserwacji: 65,3 mies.) w grupie IBR żaden chory w momencie analizy nie kontynuował leczenia. W grupie OFA 120 (63%) chorych ukończyło terapię (łącznie 12 dawek), a 71 (37%) chorych przerwało leczenie. Po przerwaniu/ukończeniu leczenia ofatumumabem, 133 chorych rozpoczęło leczenie ibrutinibem w dawce 420 mg.

W badaniu MURANO (publikacja Seymour 2018; mediana okresu obserwacji: 23,8 mies.) w momencie analizy 78 (40%) chorych w grupie VR kontynuowało leczenie, a 68 (35%) chorych ukończyło 2-letnie leczenie wenetoklaksem. Pozostali chorzy przerwali leczenie. W grupie BR 154 (82%) chorych ukończyło zaplanowane leczenie (6 cykli), a 27 (14%) przerwało leczenie.

Poniżej przedstawiono przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach RESONATE i MURANO.

Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniach RESONATE i MURANO.

Badanie	mITT, N	Kontynuacja/ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)						
				Progresja choroby/nawrót	Zgon	Zakończenia badania przez sponsora	Zdarzenia niepożądane/nieakceptowalna toksyczność	Wycofanie się przez pacjenta	Decyzja badacza	Inne
RESONATE										
IBR	195	0	195 (100)	72 (37)	43 (22)	32 (16)	15 (8)	13 (7)	20 (10)	
OFA	191*	120 (63)	71 (37)	36 (19)	9 (5)	0 (0)	7 (4)	6 (3)	13 (7)	
MURANO										
VR (V)	194**	146 (75)^	48 (25)^^	10 (5)	2 (1)	-	24 (13)	-	-	12 (6)
VR (R)			13 (7)^^	-	-	-	10 (5)	-	-	3 (2)
BR	188***	154 (82)#	27 (14)#	6 (3)	3 (2)	-	11 (6)	-	-	7 (4)

*w badaniu RESONATE do grupy chorych leczonych ofatumumabem randomizowano 196 chorych, ale leczenie rozpoczęło 191 chorych; 5 chorych nie otrzymało leczenia z powodu: zgonu (1 chory), wycofania zgody (4 chorych); *w badaniu MURANO w grupie VR wszyscy chorzy randomizowani otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu lub rytuksymabu; 7 chorych nie otrzymało rytuksymabu z powodu: przerwania leczenia wenetoklaksem podczas schematu miareczkowania (6 chorych) lub otrzymania pozytywnego testu w kierunku HBsAg (antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B) podczas schematu miareczkowania (1 chory); **w badaniu RESONATE do grupy chorych leczonych BR randomizowano 195 chorych, ale leczenie rozpoczęło 188 chorych; 7 chorych nie otrzymało leczenia z powodu: wycofania zgody (6 chorych) lub wycofania z badania przez lekarza (1 chory); ^68 chorych ukończyło 2-letnie leczenie wenetoklaksem i 78 chorych kontynuowało leczenie w momencie analizy; ^^48 chorych przerwało leczenie wenetoklaksem, w tym 6 chorych podczas schematu miareczkowania dawki, 9 chorych podczas terapii skojarzonej z rytuksymabem oraz 33 chorych podczas monoterapii wenetoklaksem; 13 chorych przerwało leczenie rytuksymabem; #w badaniu MURANO nie przedstawiono danych dla 7 chorych, którzy rozpoczęli leczenie w grupie BR.

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 ibrutinibu w monoterapii w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących ibrutinib z wybranym komparatorem, tj. wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem.

Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 04.04.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01578707	A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™).	Badanie włączone do przeglądu. RESONATE

Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 04.04.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2012-000694-23	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.	Badanie włączone do przeglądu. RESONATE

5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu (IBR) z porównaniu wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VR) w analizowanej populacji (dorosłych chorych z oporna lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową). Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (AWA Venclyxto 2020) i akalabrutynibu (AWA Calquence 2021), ze względu na brak możliwości przeprowadzenia prostego porównania pośredniego (patrz rozdz. 4.2), przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem (patrz rozdz. 5.1). W tym celu do przeglądu włączono dwa badania rejestracyjne, tj. 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). W analizie skuteczności nie uwzględniono innych badań dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR) ze względu na krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.).

Zgodnie z raportem HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) możliwe jest przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem akalabrutynibu i schematu stanowiącego połączenie bendamustyny z rytuksymabem (schemat BR) jako komparatorów pośrednich. W związku z tym, dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie IBR vs VR (patrz Ryc. 10) poprzez następujące badania:

- ELEVATE-RR: IBR vs AKA,
- ASCEND: AKA vs BR+IR,
- MURANO: VR vs BR.

W porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki porównania akalabrutynibu z ibrutinibem oraz akalabrutynibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem przedstawione w raporcie dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021, AWA Calquence 2021). W wyniku aktualizacji wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu (patrz rozdz. 13.1) zidentyfikowano wyniki dla przedłużonej obserwacji do badania ASCEND (abstrakt Jurczak 2021, mediana: 36 mies.) i do badania MURANO (publikacja Kater 2020 - mediana: 48 mies., oraz abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - mediana: 59 mies.). W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach, z wyjątkiem badania MURANO, dla którego w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego uwzględniono wyniki na podstawie publikacji Kater 2020 (mediana okresu obserwacji 48 mies.) biorąc pod uwagę okresy obserwacji w pozostałych badaniach.

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR),
- jakość życia.

5.1 IBR vs VR - zestawienie wyników

Wyniki porównania skuteczności IBR vs VR w postaci zestawienia wyników w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Mediana PFS w obu badaniach została osiągnięta przy najdłuższych okresach obserwacji, dla których zestawiono wyniki. Dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w badaniach.

Porównanie nie było możliwe dla przeżycia całkowitego (brak median OS w badaniu MURANO oraz odsetków chorych przeżywających w badaniu RESONATE) oraz pozostałych punktów końcowych uwzględnionych jedynie w badaniu MURANO.

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniach RESONATE i MURANO pierwszym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) według oceny niezależnej komisji (badanie RESONATE) oraz według oceny badacza (badanie MURANO). Dla przedłużonego okresu obserwacji w obu badaniach (RESONATE, publikacja Munir 2019 - mediana: 65 mies.; MURANO, abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - mediana: 59 mies.) przedstawiono wyniki PFS według oceny badacza.

Mediana PFS u chorych leczonych ibrutinibem w badaniu RESONATE wyniosła 44,1 mies., natomiast u chorych stosujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem w badaniu MURANO - 53,6 mies. (patrz Tab. 20). Biorąc pod uwagę istotną w zakresie populacji chorych włączonych do obu analizowanych badań oraz włączenie do badania RESONATE chorych z bardziej zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową (patrz rozdz. 4.2.4) można przyjąć, że otrzymane mediany przeżycia od progresji u pacjentów leczonych IBR i VR są zbliżone.

Tab. 20. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Przeżycie wolne od progresji choroby (mediana).

Interwencja/komparator	Badanie	N	PFS, mies., mediana [95%CI]
Ibrutinib	RESONATE (Munir 2019*)	195	44,1 [38,47; 56,18]
Wenetoklaks + rytuksymab	MURANO (Kater 2020a**)	194	53,6 [48,4; 57,0]

*mediana okresu obserwacji: 65 mies.; **mediana okresu obserwacji: 59 mies.

5.1.2 Ogólna odpowiedź na leczenie

W badaniu RESONATE (publikacja Munir 2019 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji: 65 mies.) ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 91% chorych leczonych ibrutinibem. W badaniu MURANO (abstrakt Wu 2021 - przedłużona obserwacja, mediana okresu obserwacji: 59 mies.) ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 93% chorych leczonych wenetoklaxsem w połączeniu z rytuksymabem. Otrzymane wyniki są zbliżone, dlatego akceptując ograniczenia porównania, można wnioskować o zbliżonej skuteczności obu schematów leczenia.

Tab. 21. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie.

Interwencja/komparator	Badanie	N	Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)
Ibrutinib	RESONATE (Munir 2019*)	195	178 (91)
Wenetoklaks + rytuksymab	MURANO (Wu 2021**)	194	181 (93)

*mediana okresu obserwacji: 65 mies.; **mediana okresu obserwacji: 59 mies.

5.1.3 Jakość życia

Na podstawie badania MURANO (dane ze strony *clinicaltrial.gov*) i badania RESONATE (publikacja Barrientos 2018) zestawiono wyniki dotyczące zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych w grupie chorych leczonych ibrutinibem i w grupie chorych przyjmujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (Tab. 22).

Otrzymane wyniki są zbliżone, więc jak w przypadku ogólnej odpowiedzi na leczenie, akceptując ograniczenia porównania, można wnioskować o zbliżonej skuteczności obu schematów leczenia.

Tab. 22. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych.

Domena	N	IBR, średnia (SD)	N	VR, średnia (SD)
Domeny funkcjonalne*				
Funkcjonowanie fizyczne	64	6,4 (18,0)	118	4,53 (16,04)
Pełnienie ról społecznych	64	4,0 (28,2)	118	2,60 (25,58)
Funkcjonowanie emocjonalne	64	2,4 (19,4)	118	5,34 (18,69)
Funkcjonowanie poznawcze	64	0,6 (16,2)	118	1,04 (18,28)
Funkcjonowanie społeczne	64	7,5 (25,4)	118	1,04 (19,22)
Ogólna jakość życia**				
Ogólny stan zdrowia	64	9,0 (24,1)	117	6,51 (23,22)

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono na podstawie danych ze strony *clinicaltrial.gov* (VR) i publikacji Barrientos 2018 (IBR); *wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, **wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

5.2 IBR vs VR - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie ibrutinibu (IBR) ze schematem wenetoklaks + rytuksymab (VR) przeprowadzono w oparciu o następujące badania:

- ELEVATE-RR: IBR vs AKA,
- ASCEND: AKA vs BR+IR,
- MURANO: VR vs BR.

W tym celu wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.7). Schemat porównania pośredniego przedstawiono na Ryc. 10.

W badaniu ASCEND wyniki dla porównania akalabrutynibu i schematu BR przedstawiono jedynie w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla pozostałych punktów końcowych (przeżycie całkowite i odpowiedź na leczenie) uwzględniono wyniki dla całego ramienia komparatora (schemat BR + schemat IR) analogicznie jak w raporcie HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021).

Wyniki porównań IBR vs AKA, AKA vs BR/BR+IR oraz VR vs BR (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji (wg oceny badacza), mies., HR [95%CI], p	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite, mies., HR [95%CI], p
IBR vs AKA				
ELEVATE-RR*				
AKA	268	0,90 [0,69; 1,16], p=ns	268	0,82 [0,59; 1,15], p=ns
IBR	265		265	
AKA vs BR+IR				
ASCEND**				
AKA	155	0,25 [0,16; 0,40], p<0,0001	155	0,69 [0,43; 1,10], p=ns
BR/BR+IR^	36		155	
VR vs BR				
MURANO***				
VR	194	0,19 [0,14; 0,25], p<0,0001	194	0,41 [0,26; 0,65], p<0,0001
BR	195		195	

*mediana okresu obserwacji 41 mies. (publikacja Byrd 2021); **mediana okresu obserwacji 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021); *** mediana okresu obserwacji 48 mies. (abstrakt Kater 2020a); ^w zakresie PFS uwzględniono wyniki porównania AKA vs BR, natomiast w zakresie OS uwzględniono wyniki porównania AKA vs BR+IR (wybór badacza) ze względu na brak wyników dla wybranego komparatora

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji, n* (%)	Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny badacza, n* (%)
IBR vs AKA			
ELEVATE-RR**			
AKA	268	217 (81)	232 (87)
IBR	265	204 (77)	212 (80)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji, n* (%)	Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny badacza, n* (%)
AKA vs BR+IR			
ASCEND		***	^
AKA	155	126 (81)	129 (83)
BR+IR	155	117 (75)	132 (85)
VR vs BR			
MURANO^^			
VR	194	179 (92)	181 (93)
BR	195	141 (72)	132 (68)

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; **mediana okresu obserwacji 41 mies. (publikacja Byrd 2021); ***mediana okresu obserwacji 16 mies. (publikacja Ghia 2020); ^mediana okresu obserwacji 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021); ^^mediana okresu obserwacji 24 mies. (abstrakt Seymour 2018).

5.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46 [95%CI: 0,80; 2,67], p=ns).

Tab. 25. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Przeżycie wolne od progresji choroby.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	IBR vs VR HR [95% CI], p
IBR AKA	1	265 268	1,11 [0,86; 1,45], p=ns	
AKA BR	1	155 36	0,25 [0,16; 0,40], p<0,0001	
VR BR	1	194 195	0,19 [0,14; 0,25], p<0,0001	1,46 [0,80; 2,67], p=ns

5.2.2 Przeżycie całkowite

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=2,05 [95%CI: 0,98; 4,29], p=ns).

Tab. 26. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Przeżycie całkowite.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator HR [95% CI], p	IBR vs VR HR [95% CI], p
IBR AKA	1	265 268	1,22 [0,87; 1,69], p=ns	
AKA BR+IR	1	155 155	0,69 [0,43; 1,10], p=ns	
VR BR	1	194 195	0,41 [0,26; 0,65], p<0,0001	2,05 [0,98; 4,29], p=ns

5.2.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większe w grupie VR niż w grupie IBR odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji (OR=0,24 [95%CI: 0,10; 0,61], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,32; -0,05], p<0,05) oraz według oceny badacza (OR=0,08 [95%CI: 0,03; 0,22], p<0,05; RD=-0,34 [95%CI: -0,47; -0,21], p<0,05).

Należy zaznaczyć, że wyniki porównania pośredniego w zakresie analizowanego punktu końcowego mogą być obarczone błędem ze względu na różne okresy obserwacji w publikacjach, w których przedstawiono odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie uwzględnione w analizie (badanie ELEVATE-RR [Byrd 2021] - mediana: 41 mies.; badanie ASCEND [Ghia 2020 i Jurczak 2021] - mediana odpowiednio: 16 i 36 mies.; badanie MURANO [Seymour 2018] - mediana: 24 mies.).

Tab. 27. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	265 268	0,79 [0,52; 1,19], p=ns -0,04 [-0,11; 0,03], p=ns	
AKA BR+IR	1	155 155	1,41 [0,82; 2,43], p=ns 0,06 [-0,03; 0,15], p=ns	
VR BR	1	194 195	4,57 [2,48; 8,44], p<0,0001 0,20 [0,13; 0,27], p<0,0001	0,24 [0,10; 0,61], p<0,05 -0,18 [-0,32; -0,05], p<0,05

Tab. 28. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny badacza.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	265 268	0,62 [0,39; 0,99], p=0,04 -0,07 [-0,13; -0,002], p=0,04	
AKA BR+IR	1	155 155	0,86 [0,47; 1,59], p=ns -0,02 [-0,10; 0,06], p=ns	
VR BR	1	194 195	6,65 [3,51; 12,57], p<0,0001 0,26 [0,18; 0,33], p<0,0001	0,08 [0,03; 0,22], p<0,05 -0,34 [-0,47; -0,21], p<0,05

6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu (IBR) z porównaniu wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VR) w analizowanej populacji (dorosłych chorych z oporna lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową). Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (AWA Venclyxto 2020) i akalabrutynibu (AWA Calquence 2021), ze względu na brak możliwości przeprowadzenia prostego porównania pośredniego (patrz rozdz. 4.2), przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem (patrz rozdz. 6.1). W tym celu do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). Nie uwzględniono innych badań dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR).

Zgodnie z raportem HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) możliwe jest przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem akalabrutynibu i schematu stanowiącego połączenie bendamustyny z rytuksymabem (schemat BR) jako komparatorów pośrednich. W związku z tym, dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie IBR vs VR (patrz Ryc. 10) poprzez następujące badania:

- ELEVATE-RR: IBR vs AKA,
- ASCEND: AKA vs BR+IR,
- MURANO: VR vs BR.

W porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki porównania akalabrutynibu z ibrutinibem oraz akalabrutynibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem przedstawione w raporcie dla akalabrutynibu z 2021 r. (SR Calquence 2021, AWA Calquence 2021). W wyniku aktualizacji wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu (patrz rozdz. 13.1) zidentyfikowano wyniki dla przedłużonej obserwacji do badania ASCEND (abstrakt Jurczak 2021, mediana: 36 mies.) i do badania MURANO (publikacja Kater 2020 - mediana: 48 mies., oraz abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - mediana: 59 mies.). W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

6.1 IBR vs VR - zestawienie wyników

Wyniki porównania bezpieczeństwa IBR vs VR w postaci zestawienia wyników przedstawiono poniżej. Uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach.

Częstość występowania większości analizowanych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie chorych leczonych ibrutynibem i w grupie chorych otrzymującej wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (Tab. 29 i Tab. 30), co wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa obu terapii.

Tab. 29. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	IBR (N=195)	VR (N=194)^
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	13 (7)*	25 (13)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	34 (17)**	27 (14)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	141 (72)***	90 (46)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	11 (6)**	10 (5)

*mediana okresu obserwacji: 19 mies. (publikacja Brown 2018); **mediana okresu obserwacji: 65,3 mies. (publikacja Munir 2019); ***na podstawie *clinicaltrials.gov*; ^mediana okresu obserwacji: 24 mies. (publikacja Seymour 2018).

Tab. 30. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Bezpieczeństwo - poszczególne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	IBR (N=195)*	VR (N=194)**
Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia		
Biegunka	105 (53)	77 (40)
Zmęczenie	67 (34)	34 (18)
Nudności	61 (31)	41 (21)
Gorączka	58 (30)	29 (15)
Kaszel	51 (26)	35 (18)
Neutropenia	50 (26)	118 (61)
Anemia	49 (25)	30 (16)
Infekcja górnych dróg oddechowych	49 (25)	43 (22)
Zaparcie	35 (18)	27 (14)
Ból głowy	33 (17)	21 (11)
Zapalenie płuc	33 (17)	18 (9)
Trombocytopenia	33 (17)	26 (13)
Wymioty	33 (17)	16 (8)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.		
Neutropenia	38 (20)	112 (58)
Zapalenie płuc	20 (10)	10 (5)
Anemia	12 (6)	21 (11)

Punkt końcowy	IBR (N=195)*	VR (N=194)**
Trombocytopenia	11 (6)	11 (6)

*mediana okresu obserwacji: 19 mies. (publikacja Brown 2018); * mediana okresu obserwacji: 24 mies. (publikacja Seymour 2018).

6.2 IBR vs VR - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie ibrutinibu (IBR) ze schematem wenetoklaks + rytuksymab (VR) przeprowadzono w oparciu o następujące badania:

- ELEVATE-RR: IBR vs AKA,
- ASCEND: AKA vs BR+IR,
- MURANO: VR vs BR.

W tym celu wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 13.7). Schemat porównania pośredniego przedstawiono na Ryc. 10.

Wyniki porównań IBR vs AKA, AKA vs BR oraz VR vs BR (niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego) w zakresie punktów końcowych umożliwiających porównanie pośrednie przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 1.

Badanie	Liczba chorych	ZN prowadzące do zgonu, n (%)	Ciężkie ZN, n (%)	Ciężkie zapalenie płuc, n (%)	Gorączka o ciężkim przebiegu, n (%)	Ciężka anemia, n (%)
AKA vs IBR						
ELEVATE-RR*						
AKA	266	28 (11)	143 (54)	27 (10)	10 (4)	14 (5)
IBR	263	33 (13)	154 (59)	26 (10)	5 (2)	13 (5)
AKA vs BR						
ASCEND		**	***	***	***	**
AKA	155	8 (5)	59 (38)	12 (8)	3 (2)	1 (1)
BR	35	4 (11)	9 (26)	1 (3)	1 (3)	1 (3)
VR vs BR						
MURANO [^]						
VR	194	10 (5)	90 (46)	16 (8)	5 (3)	3 (2)
BR	188	11 (6)	81 (43)	15 (8)	13(7)	5 (3)

*mediana okresu obserwacji: 41 mies. (publikacja Byrd 2021); **mediana okresu obserwacji: 16 mies. (publikacja Ghia 2020); ***mediana okresu obserwacji: 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021);[^]mediana okresu obserwacji: 24 mies. (publikacja Seymour 2018).

Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 2.

Badanie	Liczba chorych	Neutropenia, n (%)	Ból głowy, n (%)	Biegunka, n (%)	Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Kaszel, n (%)
AKA vs IBR							
ELEVATE-RR*							
AKA	266	56 (21)	92 (35)	92 (35)	71 (27)	47 (18)	77 (29)
IBR	263	65 (25)	53 (20)	121 (46)	65 (25)	43 (16)	56 (21)
AKA vs BR							

Badanie	Liczba chorych	Neutropenia, n (%)	Ból głowy, n (%)	Biegunka, n (%)	Infekcja górnych dróg oddechowych, n (%)	Zapalenie płuc, n (%)	Kaszel, n (%)
ASCEND**							
AKA	155	36 (23)	36 (23)	33 (21)	31 (20)	28 (18)	27 (18)
BR	35	12 (34)	0 (0)	5 (14)	4 (11)	2 (6)	2 (6)
VR vs BR							
MURANO***							
VR	194	118 (61)	21 (11)	77 (40)	43 (22)	18 (9)	35 (18)
BR	188	83 (44)	19 (10)	31 (17)	29 (15)	22 (12)	31 (17)

*mediana okresu obserwacji: 41 mies. (publikacja Byrd 2021); **mediana okresu obserwacji: 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021);***mediana okresu obserwacji: 24 mies. (publikacja Seymour 2018).

Tab. 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 3.

Badanie	Liczba chorych	Anemia, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Gorączka, n (%)	Nudności, n (%)	Trombocytopenia, n (%)
AKA vs IBR						
ELEVATE-RR*						
AKA	266	58 (22)	54 (20)	62 (23)	47 (18)	40 (15)
IBR	263	49 (19)	44 (17)	50 (19)	49 (19)	35 (13)
AKA vs BR						
ASCEND**						
AKA	155	26 (17)	19 (12)	24 (16)	13 (8)	19 (12)
BR	35	4 (11)	8 (23)	6 (17)	7 (20)	5 (14)
VR vs BR						
MURANO***						
VR	194	30 (16)	34 (18)	29 (15)	41 (21)	26 (13)
BR	188	43 (23)	39 (21)	38 (20)	64 (34)	42 (22)

*mediana okresu obserwacji: 41 mies. (publikacja Byrd 2021); **mediana okresu obserwacji: 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021);***mediana okresu obserwacji: 24 mies. (publikacja Seymour 2018).

6.2.1 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,59 [95%CI: 0,11; 3,02], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,17; 0,10], p=ns).

Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	1,22 [0,71; 2,08], p=ns 0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	
BR AKA	1	35 154	2,35 [0,67; 8,31], p=ns 0,063 [-0,05; 0,17], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,87 [0,36; 2,11], p=ns -0,01 [-0,05; 0,04], p=ns	0,59 [0,11; 3,02], p=ns -0,04 [-0,17; 0,10], p=ns

6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=1,91 [95%CI: 0,72; 5,08], p=ns; RD=0,14 [95%CI: -0,07; 0,35], p=ns).

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	1,22 [0,86; 1,71], p=ns 0,05 [-0,04; 0,13], p=ns	
BR AKA	1	35 154	0,56 [0,24; 1,27], p=ns -0,13 [-0,29; 0,04], p=ns	
VR BR	1	194 188	1,14 [0,76; 1,71], p=ns 0,03 [-0,07; 0,13], p=ns	1,91 [0,72; 5,08], p=ns 0,14 [-0,07; 0,35], p=ns

6.2.2.1 Zapalenie płuc

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=2,69 [95%CI: 0,28; 26,12], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,06; 0,15], p=ns).

Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężkie zapalenie płuc.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,97 [0,55; 1,71], p=ns -0,002 [-0,05; 0,05], p=ns	
BR AKA	1	35 154	0,35 [0,04; 2,77], p=ns -0,05 [-0,12; 0,02], p=ns	
VR BR	1	194 188	1,04 [0,50; 2,16], p=ns 0,003 [-0,05; 0,06], p=ns	2,69 [0,28; 26,12], p=ns 0,04 [-0,06; 0,15], p=ns

6.2.2.2 Gorączka

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,94 [95%CI: 0,06; 14,68], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,06; 0,09], p=ns).

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Gorączka o ciężkim przebiegu.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,50 [0,17; 1,47], p=ns -0,02 [-0,05; 0,01], p=ns	
BR AKA	1	35 154	1,48 [0,15; 14,67], p=ns 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,36 [0,12; 1,02], p=ns -0,04 [-0,09; -0,001], p=0,046	0,94 [0,06; 14,68], p=ns 0,02 [-0,06; 0,09], p=ns

6.2.2.3 Anemia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną częstość występowania ciężkiej anemii u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,73 [95%CI: 0,04; 13,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,07], p=ns).

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężka anemia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,94 [0,43; 2,03], p=ns -0,003 [-0,04; 0,03], p=ns	
BR AKA	1	35 154	2,24 [0,20; 25,37], p=ns 0,02 [-0,04; 0,07], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,57 [0,14; 2,44], p=ns -0,01 [-0,04; 0,02], p=ns	0,73 [0,04; 13,66], p=ns -0,01 [-0,08; 0,07], p=ns

6.2.3 Poszczególne zdarzenie niepożądane

6.2.3.1 Neutropenia

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neutropenii w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem [OR=0,37 [95%CI: 0,14; 0,98], p<0,05; RD=-0,24 [95%CI: -0,45; -0,03], p<0,05).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Neutropenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	1,23 [0,82; 1,85], p=ns 0,04 [-0,03; 0,11], p=ns	
BR AKA	1	35 154	1,71 [0,77; 3,77], p=ns 0,11 [-0,06; 0,28], p=ns	
VR BR	1	194 188	1,96 [1,31; 2,95], p=0,001 0,17 [0,07; 0,27], p=0,001	0,37 [0,14; 0,98], p<0,05 -0,24 [-0,45; -0,03], p<0,05

6.2.3.2 Ból głowy

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania bólu głowy u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=9,68 [95%CI: 0,52; 178,87], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,03; 0,19], p=ns).

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ból głowy.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,48 [0,32; 0,71], p<0,001 -0,14 [-0,22; -0,07], p<0,001	
BR AKA	1	35 154	0,05 [0,00; 0,76], p=0,03 -0,23 [-0,31; -0,16], p<0,0001	
VR BR	1	194 188	1,08 [0,56; 2,08], p=ns 0,01 [-0,05; 0,07], p=ns	9,68 [0,52; 178,87], p=ns 0,08 [-0,03; 0,19], p=ns

6.2.3.3 Biegunka

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną częstość występowania biegunki u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,79 [95%CI: 0,24; 2,58], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,23; 0,14], p=ns).

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Biegunka.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	1,61 [1,14; 2,29], p=0,01 0,11 [0,03; 0,20], p=0,01	
BR AKA	1	35 154	0,61 [0,22; 1,70], p=ns -0,07 [-0,21; 0,06], p=ns	
VR BR	1	194 188	3,33 [2,06; 5,39], p<0,0001 0,23 [0,15; 0,32], p<0,0001	0,79 [0,24; 2,58], p=ns -0,05 [-0,23; 0,14], p=ns

6.2.3.4 Infekcja górnych dróg oddechowych

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=1,13 [95%CI: 0,31; 4,10], p=ns; RD=-0,0002 [95%CI: -0,16; 0,16], p=ns).

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Infekcja górnych dróg oddechowych.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,90 [0,61; 1,33], p=ns -0,02 [-0,09; 0,05], p=ns	

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BR AKA	1	35 154	0,51 [0,17; 1,56], p=ns -0,09 [-0,21; 0,04], p=ns	
VR BR	1	194 188	1,56 [0,93; 2,63], p=ns 0,07 [-0,01; 0,15], p=ns	1,13 [0,31; 4,10], p=ns -0,0002 [-0,16; 0,16], p=ns

6.2.3.5 Zapalenie płuc

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zapalenia płuc w grupie chorych leczonych ibrutynibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=4,33 [95%CI: 0,80; 23,37], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,003; 0,27], p<0,05).

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zapalenie płuc.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,91 [0,58; 1,43], p=ns -0,01 [-0,08; 0,05], p=ns	
BR AKA	1	35 154	0,27 [0,06; 1,20], p=ns -0,12 [-0,22; -0,03], p=0,01	
VR BR	1	194 188	0,77 [0,40; 1,49], p=ns -0,02 [-0,09; 0,04], p=ns	4,33 [0,80; 23,37], p=ns 0,14 [0,003; 0,27], p<0,05

6.2.3.6 Kaszel

Porównanie pośrednie wykazało porównywalne częstości występowania kaszlu u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=2,09 [95%CI: 0,41; 10,64], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,17], p=ns).

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Kaszel.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,66 [0,45; 0,99], p=0,04 -0,08 [-0,15; -0,003], p=0,04	
BR AKA	1	35 154	0,29 [0,06; 1,26], p=ns -0,12 [-0,22; -0,02], p=0,02	
VR	1	194	1,11 [0,66; 1,90], p=ns	2,09 [0,41; 10,64], p=ns

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
BR		188	0,02 [-0,06; 0,09], p=ns	0,03 [-0,12; 0,17], p=ns

6.2.3.7 Anemia

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania anemii u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=2,10 [95%CI: 0,57; 7,75], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], p=ns).

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Anemia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,82 [0,54; 1,26], p=ns -0,03 [-0,10; 0,04], p=ns	
BR AKA	1	35 154	0,64 [0,21; 1,95], p=ns -0,05 [-0,18; 0,07], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,62 [0,37; 1,03], p=ns -0,07 [-0,15; 0,005], p=ns	2,10 [0,57; 7,75], p=ns 0,10 [-0,06; 0,26], p=ns

6.2.3.8 Zmęczenie

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zmęczenia u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,46 [95%CI: 0,15; 1,45], p=ns; RD=-0,11 [95%CI: -0,29; 0,07], p=ns).

Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zmęczenie.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,79 [0,51; 1,23], p=ns -0,04 [-0,10; 0,03], p=ns	
BR AKA	1	35 154	2,11 [0,84; 5,30], p=ns 0,11 [-0,04; 0,25], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,81 [0,49; 1,35], p=ns -0,03 [-0,11; 0,05], p=ns	0,46 [0,15; 1,45], p=ns -0,11 [-0,29; 0,07], p=ns

6.2.3.9 Gorączka

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania gorączki u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,99 [95%CI: 0,30; 3,27], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,18; 0,17], p=ns).

Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Gorączka.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,77 [0,51; 1,17], p=ns -0,04 [-0,11; 0,03], p=ns	0,99 [0,30; 3,27], p=ns -0,01 [-0,18; 0,17], p=ns
BR AKA	1	35 154	1,12 [0,42; 2,99], p=ns 0,02 [-0,12; 0,15], p=ns	0,99 [0,30; 3,27], p=ns -0,01 [-0,18; 0,17], p=ns
VR BR	1	194 188	0,69 [0,41; 1,18], p=ns -0,05 [-0,13; 0,2], p=ns	0,99 [0,30; 3,27], p=ns -0,01 [-0,18; 0,17], p=ns

6.2.3.10 Nudności

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną częstość występowania nudności u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,76 [95%CI: 0,23; 0,49], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,15; 0,20], p=ns).

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Nudności.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	1,07 [0,69; 1,66], p=ns 0,01 [-0,06; 0,08], p=ns	0,76 [0,23; 0,49], p=ns 0,02 [-0,15; 0,20], p=ns
BR AKA	1	35 154	2,71 [0,99; 7,40], p=ns 0,12 [-0,02; 0,26], p=ns	0,76 [0,23; 0,49], p=ns 0,02 [-0,15; 0,20], p=ns
VR BR	1	194 188	0,52 [0,33; 0,82], p<0,01 -0,13 [-0,22; -0,04], p<0,01	0,76 [0,23; 0,49], p=ns 0,02 [-0,15; 0,20], p=ns

6.2.3.11 Trombocytopenia

Na podstawie porównania pośredniego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania trombocytopenii u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=1,36 [95%CI: 0,38; 4,93], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p=ns).

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Trombocytopenia.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	IBR vs VR OR [95% CI], p RD [95% CI], p
IBR AKA	1	263 266	0,87 [0,53; 1,42], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns	
BR AKA	1	35 154	1,18 [0,41; 3,42], p=ns 0,02 [-0,11; 0,15], p=ns	
VR BR	1	194 188	0,54 [0,31; 0,92], p=0,02 -0,09 [-0,17; -0,01], p=0,02	1,36 [0,38; 4,93], p=ns 0,05 [-0,11; 0,21], p=ns

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutinibu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 23 lutego 2022 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 35 prac, 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 2 badania (2 publikacje pełnotekstowe + 3 abstrakty), w których oceniano efektywność praktyczną ibrutinibu w analizowanej populacji chorych.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 13.8.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 13.9.

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

Tab. 50. Charakterystyka badań efektywności praktycznej.

Badanie	Metoda i rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji i czas obserwacji	Populacja	Interwencje (N)
Hillmen 2018	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	ośrodki w 30 krajach (brak danych na temat liczby ośrodków)	2 908, mediana okresu obserwacji: 5,78 mies. (0,03-18,73 mies.)	dorośli chorzy z oporną lub nawrotową CLL/SLL	IBR (N=2 908)
Morabito 2021	retrospektywne badanie obserwacyjne kohortowe	21 ośrodków we Włoszech, 1 ośrodek w Szwajcarii i 1 ośrodek w Izraelu	675, mediana okresu obserwacji: 1,8 roku (ok. 21,6 mies.)	dorośli z CLL leczeni uprzednio za pomocą chemioterapii.	IBR (N=563) IR (112)

bd - brak danych; CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL-chłoniak z małych limfocytów; IBR - ibrutinib, IR-idelalizyb + rytuksymab.

7.1 Hillmen 2018

Celem badania **Hillmen 2018** była ocena leczenia ibrutynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach międzynarodowego programu NPP (ang. *named patient program*). Po zatwierdzeniu ibrutynibu w listopadzie 2013 r. do stosowania w Stanach Zjednoczonych został zainicjowany międzynarodowy program NPP dla pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek B.

W badaniu Hillmen 2018 opisano wyniki retrospektywnej obserwacji pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali zapisani do NPP od marca 2014 r. do października 2015 r. Kryteria włączenia do programu NPP były analogiczne jak w badaniu RESONATE, tj. wiek ≥ 18 lat, potwierdzona diagnoza CLL/SLL, ECOG < 2 , oporność lub nawrót choroby po co najmniej 1 wcześniejszej terapii. Pacjenci otrzymywali ibrutynib w dawce 420 mg dziennie do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby.

Ostatecznie do analizy włączono 2 908 chorych z 30 krajów. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych włączonych do badania. Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,78 mies. [zakres: 0,03; 18,73 mies.].

Tab. 51. Charakterystyka chorych w badaniu Hillmen 2018.

Charakterystyka	IBR (N=2 908)
Wiek, lata, mediana (zakres)	69 (19-69)
Mężczyźni, n (%)	1 863 (64)
≥ 3 wcześniejsze linie leczenia, n (%)	1 767 (63)
Diagnoza CLL w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)	1 437 (51)
Progresja choroby w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem, n (%)	1 714 (61)
Uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, n (%)	1 826 (65)
Nawrót choroby, n (%)	
Po analogach puryny*	1 969 (70)
Po przeciwciałach anty-CD20**	1 921 (68)
Oporność***	1 554 (55)

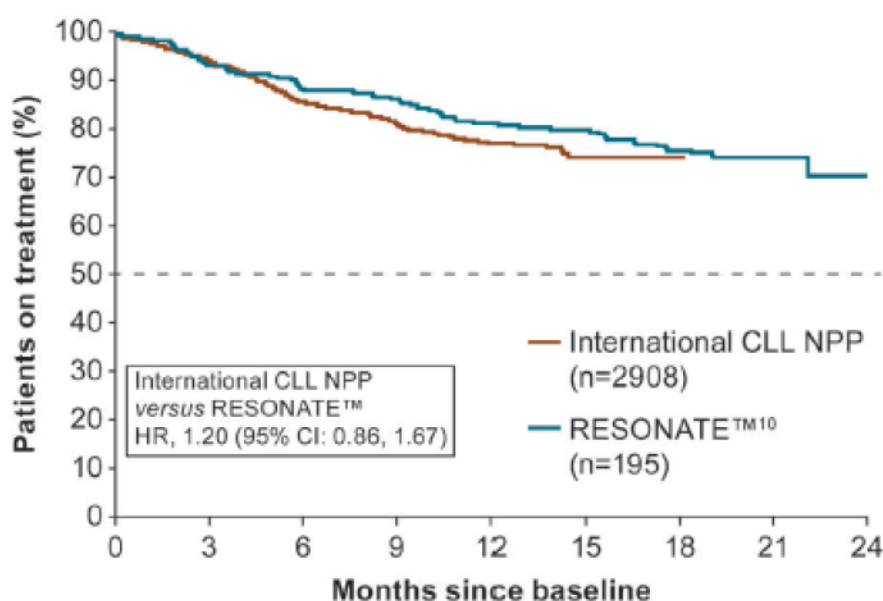
*zdefiniowano jako niepowodzenie ≥ 2 wcześniejszych terapii, w tym ≥ 1 terapii z analogami puryny (np. z fludarabiną); **zdefiniowano jako czas wolny od progresji trwający < 24 mies. od leczenia analogiem nukleozydu lub schematem zawierającym bendamustynę w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 (np. rytuksymab); ***zdefiniowano jako brak odpowiedzi na jakąkolwiek wcześniejszą chemioterapię (choroba stabilna lub progresja choroby),

Analiza wielowymiarowa wykazała, że młodszy wiek (< 50 lat) oraz uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie związane było z istotnie statystycznie dłuższym czasem leczenia. Postawienie diagnozy w ciągu > 5 lat przed rozpoczęciem leczenia wskazywało na tendencję w kierunku wydłużenia czasu leczenia. Pozostałe

kategorię (m. in. płeć, oporność, nawrót w ciągu 24 miesięcy, liczba wcześniejszych linii leczenia) nie miały wpływu.

W ramach programu NPP, 332 (11%) chorych przerwało leczenie ibrutinibem, w tym głównie z powodu zgonu (123 chorych, 4%), progresji choroby (55 chorych, 2%) i zdarzeń niepożądanych (50 chorych, 2%). Wyniki badania Hillmen 2018 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu trwania leczenia w programie NPP i badaniu RESONATE (HR=1,20 [95%CI: 0,86; 1,67], p=ns) - patrz Ryc. 12.

Ryc. 12. Czas trwania leczenia ibrutinibem w programie NPP i badaniu RESONATE.



Podsumowując, wyniki badania Hillmen 2018 wskazują, że czas leczenia ibrutinibem pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową jest w praktyce klinicznej jest do podobny do czasu leczenia w ramach randomizowanego badania klinicznego.

7.2 Morabito 2021

Badanie **Morabito 2021 to** badanie obserwacyjne, którego celem była ocena zdolności ibrutinibu (IBR) i idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem (IR) do wydłużania przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z CLL leczonych uprzednio za pomocą chemioterapii.

Do badania włączono 563 chorych leczonych ibrutinibem oraz 112 chorych leczonych idelalazybem w połączeniu z rytuksymabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (poza badaniami klinicznymi). Dane dla 541 chorych uzyskano z bazy danych włoskiej grupy badawczej (łącznie 21 ośrodków), a pozostałe dane z ośrodka w Szwajcarii i ośrodka

w Izraelu. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych w obu grupach. Mediana okresu obserwacji wyniosła 1,8 roku (ok. 21,6 mies.)

Tab. 52. Charakterystyka chorych w badaniu Mato 2017.

Charakterystyka	Ibrutinib (N=563)	Idelalizyb + rytuksymab (N=112)
Wiek, n (%)		
<65 lat	175 (31)	21 (19)
≥65 lat	388 (69)	91 (81)
Płeć		
Kobiety	205 (36)	37 (33)
Mężczyźni	358 (64)	75 (67)
Stadium zaawansowania w skali Bineta, n (%)		
A	65 (11)	7 (6)
B	248 (44)	43 (38)
C	250 (45)	62 (55)
Linia leczenia*		
2	228 (41)	26 (23)
>2	335 (59)	86 (77)
Czas od ostatniej terapii, n (%)		
<24 mies.	227 (40)	34 (30)
≥24 mies.	336 (60)	78 (70)

*mediana linii leczenia wyniosła 2 (zakres: 1-9) w grupie IBR i 3 (zakres: 1-9) w grupie IR.

W grupie chorych leczonych ibrutynibem, 119 (21%) chorych przerwało leczenie z powodu toksyczności, 67 (12%) ze względu na progresję choroby i 26 (5%) ze względu na transformację w zespół Richtera. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie IBR były zakażenia (42 przypadki) i migotanie przedsionków (30 przypadków). Mediana czasu leczenia ibrutynibem wyniosła 18 miesięcy (zakres: 1-71 mies.). Po ok. 22 miesiącach obserwacji (mediana), zgon wystąpił u 105 (19%) chorych leczonych ibrutynibem i 38 (34%) chorych leczonych idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem. Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia w grupie IBR niż w grupie IR (HR=0,5 [95%CI: 0,34; 0,72], p<0,05).

7.3 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 ibrutinibu przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 53. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Hillmen 2018
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	nie
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8

Tab. 54. 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
Morabito 2021	pacjenci z CLL leczenie IBR lub IR; w sposób właściwy reprezentuje średni wiek i zaawansowanie choroby w populacji (a*)	pacjenci dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce stadium zaawansowania choroby w skali Bineta (a*) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	nie^	tak (a*)	8/9

^biorąc pod uwagę wyniki randomizowanych badań klinicznych mediana okresu obserwacji ok. 22 mies. nie jest wystarczająca do oceny przeżycia całkowitego (mediana w grupie IBR nie jest osiągnięta) i czasu trwania leczenia.

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 ibrutinibu (URPL) – dostęp 01.04.2022 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutinibu (EMA) - dostęp 01.04.2022 r.

PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), po dodatkowej ocenie dostępnych danych, nie stwierdził ryzyka nagłego zgonu lub zgonu z przyczyn sercowych w wyniku stosowania ibrutinibu z równoczesnym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (EMA 2021).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2020) prowadzonej przez EMA - dostęp 01.04.2022 r.

Tab. 55. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinibu.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące nie zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 959	233	2 192
Zaburzenia serca	2 203	505	2 708
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	27	10	37
Zaburzenia ucha i błędnika	102	48	150
Zaburzenia endokrynologiczne	47	13	60
Zaburzenia oka	302	161	463
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 534	590	2 124

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące nie zawody medyczne	Łącznie
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 972	1 187	4 159
Zaburzenia wątroby	257	29	286
Zaburzenia układu immunologicznego	274	79	353
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 113	899	4 012
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 752	910	2 662
Nieprawidłowe wyniki badań	1 223	593	1 816
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	577	188	765
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	810	386	1 196
Choroby nowotworowe	1 454	349	1 803
Zaburzenia układu nerwowego	1 289	504	1 793
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	2
Problemy związane z produktem	34	43	77
Zaburzenia psychiczne	283	148	431
Zaburzenia nerek i układu moczowego	572	176	748
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	61	36	97
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 324	372	1 696
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 353	415	1 768
Sytuacje społeczne	24	5	29
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	203	313	516
Zaburzenia naczyniowe	926	319	1 245
Łącznie	12 149	3 774	15 923

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 01.04.2022 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutynibu (FDA) - dostęp 01.04.2022 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 2022) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 01.04.2022 r.

Tab. 56. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 736
Zaburzenia serca	5 621
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	82
Zaburzenia ucha i błędnika	661
Zaburzenia endokrynologiczne	193
Zaburzenia oka	1 946
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 711
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	15 114
Zaburzenia wątroby	617
Zaburzenia układu immunologicznego	824
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 965
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	9 606
Nieprawidłowe wyniki badań	7 766
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 686
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 498
Choroby nowotworowe	3 128
Zaburzenia układu nerwowego	6 347
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	13
Problemy związane z produktem	150
Zaburzenia psychiczne	2 029
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 318
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	527
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 963
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 557
Sytuacje społeczne	110
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	3 750
Zaburzenia naczyniowe	3 583
Łącznie	108 501

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 01.04.2022 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, aktualnie refundowane produkty lecznicze oraz wskazania do ich stosowania jako komparator dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych wybrano wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR; patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*), który jest aktualnie refundowany w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych, nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie analizowanej interwencji z wybranym komparatorem, jak również badań umożliwiających przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu, ofatumumabu, rytuksymabu lub ibrutynibu w połączeniu z rytuksymabem.

W drugim etapie wyszukiwania badań, celem było odnalezienie badań z względnie jak najmniejszą heterogenicznością.

Do dnia 23 lutego 2022 r. zidentyfikowano dwa badania rejestracyjne dla analizowanych terapii (IBR, VR), w tym: 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). Badania te pomimo różnic charakteryzowały się względnie największą homogenicznością (w zakresie okresy obserwacji i populacji) i na ich podstawie zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Do badania RESONATE włączono dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagających terapii, natomiast w badaniu MURANO populację stanowili dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą terapii. Różnice w kryteriach włączenia m. in. w zakresie liczby wcześniejszych terapii (do badania RESONATE włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, a do badania MURANO chorych którzy stosowali uprzednio od jednej do trzech linii leczenia) mają wpływ na wyjściową charakterystykę populacji w obu badaniach. W badaniu RESONATE 49% stanowili pacjenci, którzy otrzymali uprzednio co najmniej trzy terapie, natomiast w badaniu MURANO odsetek chorych po co najmniej trzech wcześniejszych terapiach wyniósł jedynie 16%. Ponadto, odsetek chorych wysokiego ryzyka według skali Rai (skali oceny stanu zaawansowania CLL) wyniósł 56% w badaniu RESONATE i 18% w badaniu MURANO. **Podsumowując, do badania RESONATE**

włączono chorych w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, co może istotnie wpływać na wyniki uzyskane w badaniu.

Badania włączone do analizy charakteryzują się umiarkowaną jakością w skali Jadad (2 punkty/5 punktów), co wynika z braku opisu procesu randomizacji oraz przeprowadzenia badań bez zaślepienia próby (badania otwarte). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku oceny częstości zgonów (przeżycie całkowite), która jest oceną obiektywną, 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).

Procesy randomizacji w obu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup z wyjątkiem odsetka pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby III-IV wg klasyfikacji Rai (badanie MURANO), który był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem.

Pozostałe badania dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR) nie zostały uwzględnione w analizie i przeprowadzonych zestawieniu wyników, biorąc pod uwagę krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.) i MURANO (mediana: 59,2 mies.) oraz heterogeniczność populacji w porównaniu do badań RESONATE i MURANO (w badaniu Huang 2018 ponad 80% stanowili chorzy z Chin, co stanowiło kryterium wykluczenia z przeglądu; z kolei do badania ELEVETE-RR włączono chorych z ECOG=2 [ok. 8% chorych], w badaniach RESONATE i MURANO uwzględniono chorych z ECOG=0-1).

Dodatkowo, pomimo braku homogeniczności badań, przeprowadzono dwustopniowe porównanie pośrednie poprzez badania IBR vs AKA (ELEVATE-RR), AKA vs BR+IR (ASCEND) oraz VR vs BR (MURANO). Komparatory pośrednie uwzględnione w analizie stanowił akalabrutynib i schemat BR. W badaniu ASCEND schemat BR podawano w ramieniu komparatora w zależności o wyborze badacza (drugą terapię stanowiło połączenie idelalazybu z rytuksymabem). Bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem otrzymało 36 (23%) chorych w grupie kontrolnej. Ze względu na brak oceny przeżycia całkowitego (OS) i ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w podziale ze względu na otrzymaną terapię, w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki dla całego ramienia komparatora badania ASCEND.

Mediany okresów obserwacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim wynosiły:

- ELEVATE-RR: 40,9 mies. (publikacja Byrd 2021);
- ASCEND: 16,1 mies. (publikacja Ghia 2020), 22 mies. (abstrakt Ghia 2020a), 36 mies. (abstrakt Jurczak 2021);
- MURANO: 23,8 mies. (publikacja Seymour 2018), 48 mies. (publikacja Kater 2020); 59,2 mies. (abstrakty Kater 2020a i Wu 2021).

W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. Wyjątek stanowiła ocena przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego, w której uwzględniono wyniki na podstawie publikacji Kater 2020 (mediana okresu obserwacji 48 mies.) biorąc pod uwagę okresy obserwacji w pozostałych badaniach.

Ograniczeniem obu typów przeprowadzonych analiz (zestawienia wyników i dwustopniowego porównania pośredniego) jest niepewność uzyskanych wyników, stąd wyniki i wnioski powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem badań wtórnych, zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia, tj. oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ibrutinibu w analizowanej populacji chorych z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (Chen 2019). Dodatkowo opisano wyniki opracowania NICE z 2018 r. (NICE 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z ibrutinibem.

10 Dyskusja

Ibrutinib jest silnym, małowązrostkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) (Imbruvica ChPL) i został zarejestrowany w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. (Imbruvica EMA). Produkt leczniczy 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, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie (od listopada 2021 r.) jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem, tj. populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53). Stąd, na podstawie wytycznych praktyki klinicznej, aktualnie refundowanych produktów leczniczych oraz wskazań do ich stosowania, **jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych wybrano wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

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 23 lutego 2022 r. nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR) w populacji chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (patrz: AWA Venclyxto 2020) oraz raporcie HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) nie jest możliwe przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu (badanie ELEVETE-RR), ofatumumabu (badanie RESONATE), rytuksymabu (badanie Huang 2018) lub ibrutinibu w połączeniu z rytuksymabem (badanie Burger 2019).

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem. W tym celu do przeglądu włączono dwa badania rejestracyjne, tj. 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). Badanie te charakteryzują się względnie najmniejszą heterogenicznością pod kątem okresu obserwacji: 65,3 mies. w badaniu RESONATE (publikacja Munir 2019) i 59,2 mies. w badaniu MURANO (abstrakty Kater 2020a i Wu 2021).

W zestawieniu wyników IBR vs VR nie uwzględniono innych badań dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR), ze względu na krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.), czy heterogeniczność populacji (w badaniu Huang 2018 ponad 80% stanowili chorzy z Chin, co stanowiło kryterium wykluczenia z przeglądu; do badania ELEVETE-RR włączono chorych z ECOG=2 [ok. 8% chorych], w badaniach RESONATE i MURANO uwzględniono chorych z ECOR=0-1).

Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi metodą otwartej próby. Brak zaślepienia w badaniach wydaje się nie mieć istotnego wpływu na obiektywną ocenę częstości zgonów (przeżycie całkowite) lub progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji choroby).

Populacja w badaniu RESONATE nie jest w pełni spójna z analizowaną populacją. Do badania RESONATE włączono dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL; 95%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL; 5%). 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.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności dla porównania IBR vs VR przedstawiono w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia (patrz Tab. 57). Porównanie nie było możliwe dla przeżycia całkowitego oraz pozostałych punktów końcowych uwzględnionych jedynie w badaniu MURANO. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2018 r. dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych (FDA 2018a) przeżycie wolne od progresji i odsetek odpowiedzi na leczenie należą do ważnych punktów końcowych.

Tab. 57. Porównanie wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RESONATE i MURANO.

Punkt końcowy	Badanie RESONATE	Badanie MURANO
Przeżycie wolne od progresji choroby mies., mediana [95%CI]	44,1 [38,47; 56,18]*	53,6 [48,4; 57,0]***
Ogólna odpowiedź na leczenie, n (%)	178 (91)*	181 (93)***

Punkt końcowy	Badanie RESONATE	Badanie MURANO
Ogólny stan zdrowia wg kwestionariusza EORT-QLQ-C30 ^{^^} , średnia (SD)	9,0 (24,1)**	6,51 (23,22) [^]

[^]mediana okresu obserwacji: 65 mies. (publikacja Munir 2019); ^{**}publikacja Barrientos 2018; ^{**}mediana okresu obserwacji: 59 mies. (abstrakty Kater 2020a i Wu 2021); ^{***}dane ze strony *clinicaltrial.gov*; [^]średnia zmiana w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych (wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę).

Niewielkie różnice w przedstawionych wynikach mogą wynikać głównie z heterogeniczności analizowanych populacji:

- do badania RESONATE włączono chorych z bardziej zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową/chłoniakiem z małych limfocytów: odsetek chorych wysokiego ryzyka wg skali Rai (skala oceny stanu zaawansowania CLL) wyniósł 56% w badaniu RESONATE i 18% w badaniu MURANO;
- w badaniu RESONATE włączono chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną terapią, a w badaniu MURANO chorych, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii: odsetek chorych po co najmniej trzech wcześniejszych terapiach wyniósł 49% w badaniu RESONATE (53% w grupie IBR) i 16% w badaniu MURANO (13% w grupie VR).

Wyniki badania RESONATE (publikacja Munir 2019) wskazują na skrócenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediany PFS) w przypadku zastosowania ibrutynibu w ramach kolejnych linii leczenia (od 67 mies. w 2 linii leczenia do 27 mies. w ≥ 5 linii leczenia).

Zgodnie z raportem HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) możliwe jest przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem akalabrutynibu i schematu stanowiącego połączenie bendamustyny z rytuksymabem (schemat BR) jako komparatorów pośrednich. W związku z tym, pod warunkiem zaakceptowania braku homogeniczności, dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego IBR vs VR poprzez następujące badania:

- ELEVATE-RR: ibrutynib (IBR) w porównaniu z akalabrutynibem (AKA),
- ASCEND: akalabrutynib (AKA) w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (IR).
- MURANO: wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) vs w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR).

Pośrednie porównanie IBR vs VR wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46 [95%CI: 0,80; 2,67], p=ns) oraz przeżycia całkowitego (HR=2,05 [95%CI: 0,98; 4,29], p=ns). W ramach porównania pośredniego wykazano istotnie statystycznie większe w grupie chorych stosujących wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem niż w grupie chorych leczonych ibrutynibem odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji (OR=0,24 [95%CI: 0,10; 0,61], p<0,05; RD=-0,18 [95%CI: -0,32; -0,05], p<0,05) oraz według oceny badacza (OR=0,08

[95%CI: 0,03; 0,22], $p < 0,05$; RD=-0,34 [95%CI: -0,47; -0,21], $p < 0,05$). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku ogólnej odpowiedzi na leczenie, ze względu na brak innych danych, wykorzystano wyniki dla różnych okresów obserwacji: 41 mies. w badaniu ELEVATE-RR (Byrd 2021), 16 mies. i 36 mies. w badaniu ASCEND (Ghia 2020 i Jurczak 2021) oraz 24 mies. w badaniu MURANO (Seymour 2018). Dodatkowo, w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie i przeżycia całkowitego wykorzystano wyniki dla całego ramienia komparatora badania ASCEND (BR+IR), z uwagi na brak odpowiednich wyników w podziale ze względu na otrzymaną terapię.

Wyniki porównania pośredniego IBR vs VR w zakresie bezpieczeństwa wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej anemii) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych bólu głowy, biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, anemii, zmęczenia, gorączki, nudności, trombocytopenii) u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Pośrednia ocena bezpieczeństwa wykazała również istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neutropenii w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem oraz istotnie statystycznie większą częstość występowania zapalenia płuc w grupie chorych leczonych ibrutinibem w odniesieniu do parametru bezwzględny (brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego).

Podsumowując, akceptując ograniczenia porównania w postaci zestawienia wyników oraz naturalne ograniczenia porównania pośredniego, na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o porównywalnej skuteczności ibrutinibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych potwierdzają wyniki porównania pośredniego IBR vs VR. Metaanalizy sieciowe przeprowadzone w obu odnalezionych opracowaniach (NICE 2018 i Chen 2019) wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie PFS (Chen 2019: HR=0,96 [95%CI: 0,53; 1,74], $p = ns$; NICE 2018: HR=0,70 [95%CI: 0,38; 1,28], $p = ns$) i OS (Chen 2019: HR=1,08 [95%CI: 0,92; 9,53], $p = ns$; NICE 2018: HR=0,93 [95%CI: 0,37; 2,38], $p = ns$).

Ponadto, ranking terapii wg SUCRA przedstawiony w opracowaniu wtórnym Chen 2019 w oparciu o wartości HR dla analizowanych terapii w porównaniu z ofatumumabem wskazuje **na porównywalną skuteczność ibrutinibu oraz wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem** w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (IBR: 0,92; VR: 0,90) i przeżycia całkowitego (IBR: 0,84; VR: 0,85).

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu zapewni większej grupie chorych dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej zarówno w wytycznych polskich (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020), jak i zagranicznych (ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2018 i BSH 2018). Należy zaznaczyć, że rekomendacje i zalecenia kliniczne nie wskazują na terapię preferowaną, co dodatkowo wspiera wnioski z analizy o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa ibrutinibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 23 lutego 2022 r. nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR) w populacji chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Biorąc pod uwagę informacje zamieszczone w raporcie HTA dla wenetoklaksu (patrz: AWA Venclyxto 2020) oraz raporcie HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) nie jest możliwe przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu (badanie ELEVETE-RR), ofatumumabu (badanie RESONATE), rytuksymabu (badanie Huang 2018) lub ibrutinibu w połączeniu z rytuksymabem (badanie Burger 2019).

W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej przedstawiono zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem. W tym celu do przeglądu włączono dwa badania rejestracyjne, tj. 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu (badanie RESONATE) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO). W zestawieniu wyników IBR vs VR nie uwzględniono innych badań dla ibrutinibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR).

Dodatkowo, pod warunkiem zaakceptowania braku homogeniczności, przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie heterogenicznością. Analizę przeprowadzono na podstawie raportu HTA dla akalabrutynibu z 2021 r. (AWA Calquence 2021) poprzez następujące badania:

- ELEVETE-RR: ibrutinib (IBR) w porównaniu z akalabrutynibem (AKA),
- ASCEND: akalabrutynib (AKA) w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) oraz idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (IR).
- MURANO: wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR) vs w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR).

IBR vs VR - zestawienie wyników

W badaniu RESONATE (przedłużona obserwacja: publikacja Munir 2019 - mediana: 65 mies.):

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych leczonych ibrutinibem wyniosła 44,1 mies.;
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 91% chorych leczonych ibrutinibem.

W badaniu MURANO:

- mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) u chorych stosujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem wyniosła 53,6 mies. (przedłużona obserwacja: abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - mediana: 59 mies.);
- ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 93% chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (przedłużona obserwacja: abstrakt Wu 2021 - mediana okresu obserwacji: 59 mies.).

Zestawienie wyników dotyczących jakości życia w 24 tygodniu leczenia wskazuje na pogorszenie jakości życia ocenianej w poszczególnych domenach kwestionariusza EORT-QLQ-C30 oraz poprawę ogólnego stanu zdrowia zarówno u chorych leczonych ibrutinibem (badanie RESONATE; publikacja Barrientos 2018), jak i u chorych otrzymujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (badanie MURANO; na podstawie danych ze strony *clinicaltrial.gov*).

W badaniu RESONATE częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia u chorych leczonych ibrutinibem wyniosła 7% (publikacja Brown 2018 - mediana okresu obserwacji 19 mies.), zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki - 17%, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu - 6% (publikacja Munir 2019 - mediana okresu obserwacji: 65,3 mies.), ciężkich zdarzeń niepożądanych - 72% (na podstawie *clinicaltrials.gov*). Najczęściej (>30%) raportowano następujące poszczególne zdarzenia niepożądane: biegunka, zmęczenie, nudności i gorączka.

W badaniu MURANO (publikacja Seymour 2018 - mediana okresu obserwacji: 24 mies.) zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 13% chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (publikacja Brown 2018 - mediana okresu obserwacji 19 mies.), zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki u 14% chorych, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu u 5% chorych (publikacja Munir 2019 - mediana okresu obserwacji: 65,3 mies.), a ciężkie zdarzenia niepożądane u 46% (na podstawie *clinicaltrials.gov*). Najczęściej (>30%) raportowano następujące poszczególne zdarzenia niepożądane: neutropenia, biegunka i neutropenia stopnia 3. lub 4.

IBR vs VR - porównanie pośrednie

Pośrednia ocena skuteczności ibrutinibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem na podstawie badań RESONATE (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR+IR) i MURANO (VR vs VR) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46 [95%CI: 0,80; 2,67], p=ns);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia całkowitego (HR=2,05 [95%CI: 0,98; 4,29], p=ns);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych stosujących wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem niż w grupie chorych leczonych ibrutinibem odsetki chorych uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej

komisji (OR=0,24 [95%CI: 0,10; 0,61], $p<0,05$; RD=-0,18 [95%CI: -0,32; -0,05], $p<0,05$) oraz według oceny badacza (OR=0,08 [95%CI: 0,03; 0,22], $p<0,05$; RD=-0,34 [95%CI: -0,47; -0,21], $p<0,05$).

Pośrednia ocena bezpieczeństwa ibrutinibu w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem na podstawie badań RESONATE (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR+IR) i MURANO (VR vs VR) wykazała:

- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=0,59 [95%CI: 0,11; 3,02], $p=ns$; RD=-0,04 [95%CI: -0,17; 0,10], $p=ns$);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (OR=1,91 [95%CI: 0,72; 5,08], $p=ns$; RD=0,14 [95%CI: -0,07; 0,35], $p=ns$);
- porównywalne częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej anemii u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem:
 - zapalenie płuc: OR=2,69 [95%CI: 0,28; 26,12], $p=ns$; RD=0,04 [95%CI: -0,06; 0,15], $p=ns$;
 - gorączka: OR=0,94 [95%CI: 0,06; 14,68], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,06; 0,09], $p=ns$;
 - anemia: OR=0,73 [95%CI: 0,04; 13,66], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,07], $p=ns$);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (ból głowy, biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, anemii, zmęczenia, gorączki, nudności, trombocytopenii) u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem:
 - ból głowy: OR=9,68 [95%CI: 0,52; 178,87], $p=ns$; RD=0,08 [95%CI: -0,03; 0,19], $p=ns$;
 - biegunka: OR=0,79 [95%CI: 0,24; 2,58], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,23; 0,14], $p=ns$;
 - infekcja górnych dróg oddechowych: OR=1,13 [95%CI: 0,31; 4,10], $p=ns$; RD=-0,0002 [95%CI: -0,16; 0,16], $p=ns$;
 - kaszel: OR=2,09 [95%CI: 0,41; 10,64], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,17], $p=ns$;
 - anemia: OR=2,10 [95%CI: 0,57; 7,75], $p=ns$; RD=0,10 [95%CI: -0,06; 0,26], $p=ns$;
 - zmęczenie: OR=0,46 [95%CI: 0,15; 1,45], $p=ns$; RD=-0,11 [95%CI: -0,29; 0,07], $p=ns$;

- gorączka: OR=0,99 [95%CI: 0,30; 3,27], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,18; 0,17], p=ns;
- nudności: OR=0,76 [95%CI: 0,23; 0,49], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,15; 0,20], p=ns;
- trombocytopenia: OR=1,36 [95%CI: 0,38; 4,93], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p=ns;
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania neutropenii w grupie chorych leczonych ibrutynibem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem [OR=0,37 [95%CI: 0,14; 0,98], p<0,05; RD=-0,24 [95%CI: -0,45; -0,03], p<0,05);
- istotnie statystycznie większą częstość występowania zapalenia płuc w grupie chorych leczonych ibrutynibem w odniesieniu do parametru bezwzględnego oraz brak istotnych statystycznie różnic w przypadku parametru względnego (OR=4,33 [95%CI: 0,80; 23,37], p=ns; RD=0,14 [95%CI: 0,003; 0,27], p<0,05).

12 Wnioski

Nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR) w populacji chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową oraz badań umożliwiających przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu, ofatumumabu, rytuksymabu lub ibrutinibu w połączeniu z rytuksymabem, zidentyfikowano na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników dla ibrutinibu i wenetoklaksu połączeniu z rytuksymabem na podstawie dwóch badań rejestracyjnych, tj. badania RESONATE porównującego bezpośrednio stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu oraz badania MURANO porównującego bezpośrednio stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem ze stosowaniem bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem. Dodatkowo przeprowadzono dwustopniowe porównanie pośrednie poprzez badania IBR vs AKA (ELEVATE-RR), AKA vs BR+IR (ASCEND) oraz VR vs BR (MURANO). Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania ibrutinibu ze schematem stanowiącym połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem.

Heterogeniczność badań powoduje, że zestawienie wyników i analiza pośrednia powinny być interpretowane z ostrożnością.

Odsetki pacjentów którzy osiągnęli ogólną odpowiedź na leczenie IBR (91%) i schematem VR (93%) w obu analizowanych grupach są zbliżone. Podobnie zmiany ogólnej jakości życia (ogólnego stanu zdrowia), jak również zmiany jakości życia ocenianej w poszczególnych domenach kwestionariusza EORT-QLQ-C30. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentów otrzymujących wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (53,6 miesiąca) jest wyższa niż mediana PFS w grupie pacjentów leczonych ibrutinibem (44,1 miesiąca). Różnice w zakresie przeżycia wolnego od progresji mogą wynikać z istotnej heterogeniczności populacji chorych w analizowanych badaniach oraz włączenia do badania RESONATE chorych z bardziej zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową w porównaniu do badania MIURANO (odsetek chorych wysokiego ryzyka wg skali Rai: 56% vs 18%; pacjenci, którzy otrzymali uprzednio co najmniej trzy terapie: 49% vs 16%).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR i schematem VR w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego oraz porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Pomimo numerycznych różnic wyniki nie osiągały istotności statystycznej, co w połączeniu z heterogenicznością badań, nie daje podstaw do uznania przewag któregośkolwiek z analizowanych terapii.

Na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wskazanie terapii preferowanej. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, akceptując

ograniczenia przedstawionego zestawienia wyników i przeprowadzonego porównania pośredniego, **można wnioskować o zbliżonej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ibrutynibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.**

Podsumowując, ibrutynib w analizowanej populacji może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Pozytywna decyzja refundacyjna o rozszerzeniu wskazań dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) zapewni większej grupie chorych dostęp do nowoczesnej terapii o łatwej i wygodnej drodze podania (tabletki/kapsułki doustne). Analizowana terapia zalecana jest w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2018 i BSH 2018) oraz rekomendowana przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych i instytucje działające w ochronie zdrowia (NICE 2017, SMC 2017, NCPE 2015, HAS 2015, PBAC 2016).

Rekomendacje i zalecenia kliniczne nie wskazują na terapię preferowaną, co dodatkowo wspiera wnioski z analizy o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa ibrutynibu i wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem.

13 Aneks

13.1 Strategia wyszukiwania badań - badania dla VR i badania do porównania pośredniego

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (patrz rozdz. 4.2.). Na podstawie danych przedstawionych w analizie klinicznej dla akalabrutynibu (SR Calquence) określono możliwość przeprowadzenia podwójnego porównania pośredniego z wykorzystaniem akalabrutynibu oraz schematu BR jako komparatorów pośrednich. W tym celu przeprowadzono aktualizację wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu z datą odcięcia od 1 maja 2021 r. (wyszukiwanie badań w raporcie dla akalabrutynibu zostało przeprowadzone do 12 czerwca 2021 r.). W ramach aktualizacji wyszukiwania uwzględniono jedynie zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych dla akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR (nie uwzględniono zapytań dotyczących fludarabiny, obinutuzumabu, idelalazybu i fosfamidu oraz ibrutynibu, dla którego przeprowadzono oddzielne wyszukiwanie - patrz rozdz. 3.3).

Tab. 58. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]	294
#2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]	27 378
#3	#1 AND #2	147
#4	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]	1 910
#5	bendamustine[all] OR "bendamustine hydrochloride"[mh]	1 598
#6	#4 OR #5	3 457
#7	#2 AND #6	1 049
#8	randomized controlled trial[pt]	563 527
#9	random allocation[mh]	106 773
#10	random*[tiab]	1 304 187
#11	controlled[tiab]	883 580
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1 970 960
#13	#7 AND #12	110
#14	#3 OR #13	246
#15	#14 AND ("2021/05/01"[Date] - Publication) :	72

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	"2022/03/23"[Date - Publication])	

Tab. 59. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.

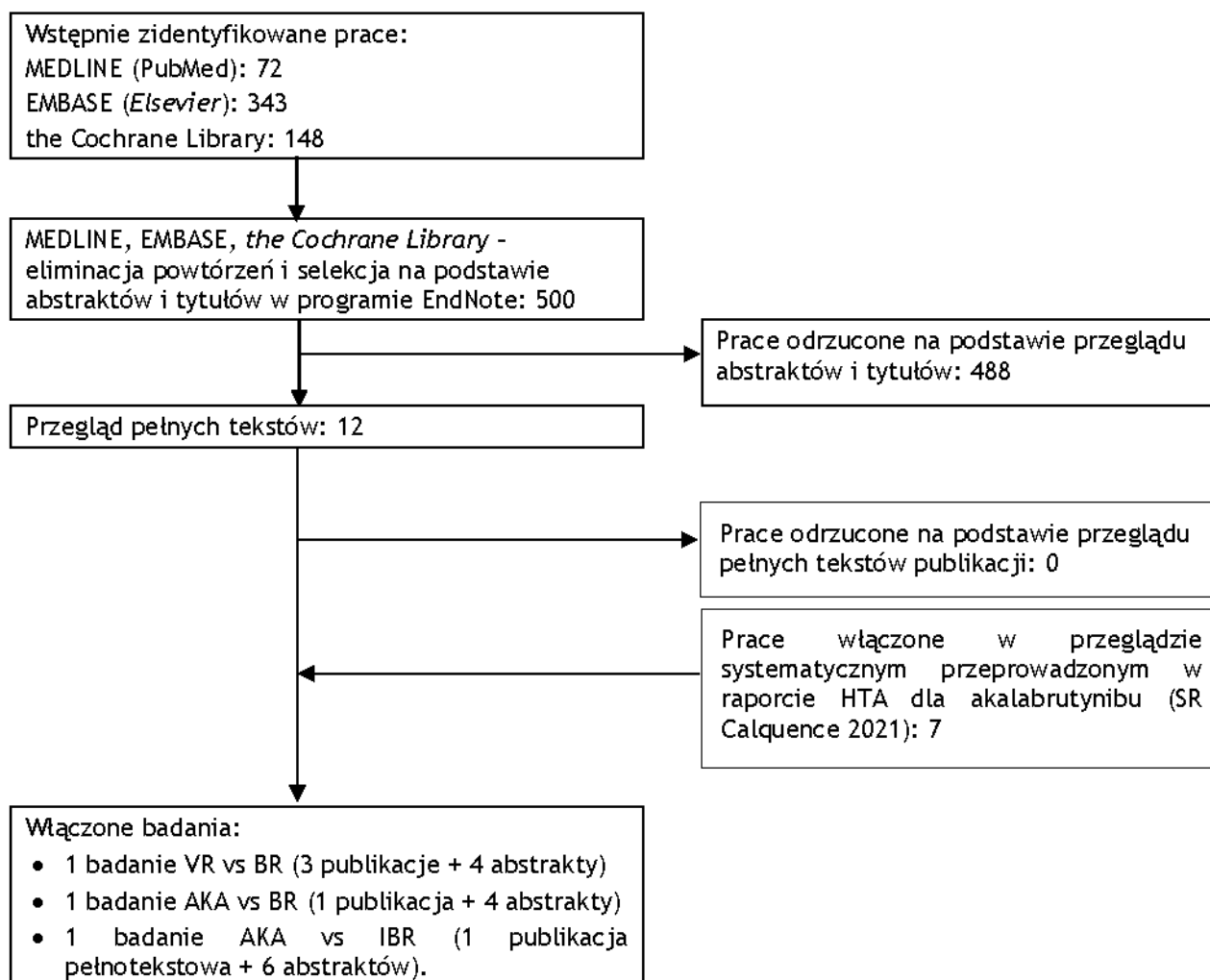
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim	1 213
#2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim	52 698
#3	#1 AND #2	619
#4	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim	6 676
#5	'bendamustine'/exp AND [embase]/lim	8 090
#6	#4 OR #5	14 076
#7	#2 AND #6	4 306
#8	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	569 250
#9	randomization:de AND [embase]/lim	63 999
#10	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 474 882
#11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	932 534
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2 031 682
#13	#7 AND #12	498
#14	#3 OR #13	1 074
#15	#14 AND [01-05-2021]/sd NOT [24-03-2022]/sd	343

Tab. 60. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	acalabrutinib	141
#2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)	177 992
#3	#1 AND #2	83
#4	venetoclax <i>in Trials</i>	419
#5	bendamustine <i>in Trials</i>	793
#6	#4 OR #5	1 146
#7	#2 AND #6	570
#8	#3 OR #7	617
#9	#8 with Cochrane Library publication date from May 2021 to Apr 2022	148

13.2 Wyniki wyszukiwania badań - badania dla VR i badania do porównania pośredniego

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla akalabrutynibu, schematu BR i VR (diagram QUOROM/PRISMA).



13.3 Arkusze oceny badania wg Jadad

Tab. 61. 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.

13.4 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.
- Selektywne 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.

13.5 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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).
<p>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?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none">• zapytania,• strategie wyszukiwania,• kryteria włączenia/wyłączenia,• ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none">• plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz• plan badania przyczyn heterogeniczności,• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p>

Ocena jakości badań wtórnych

- wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączenia 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 strategie 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-analazy.

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-analazy.

Ocena jakości badań wtórnych

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
- 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

Ocena jakości badań wtórnych

odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

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

Ocena jakości badań wtórnych

nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

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

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 04.04.2022 r.]

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

13.6.1 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. pielęgniarki, 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.

13.7 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 eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{INTERWENCJA}}} - \frac{1}{N_{\text{INTERWENCJA}}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:
$$\sqrt{\left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_2}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_2}}\right) + \left(\frac{1}{n_{\text{KOMPARATOR}_1}} - \frac{1}{N_{\text{KOMPARATOR}_1}}\right)}$$
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 $1,96 \cdot SE^3$ od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

13.8 Spis badań włączonych

Tab. 63. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie - badania dla IBR		
1	RESOANTE	<p><u>Publikacje pełnotekstowa:</u></p> <p>Byrd J. C., et al., Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med</i>, 2014, 371(3): 213-223.</p> <p>Barrientos J. C., et al., Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2018, 18(12): 803-813.e807.</p> <p>Brown J. R., et al., Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. <i>Leukemia</i> 2018, 32(1): 83-91.</p> <p>Byrd J. C., et al., Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. <i>Blood</i>, 2019, 133(19): 2031-2042.</p> <p>Jain P., et al., Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. <i>Cancer</i> 2017, 123(12): 2268-2273.</p> <p>Kipps T. J., et al., Long-Term Studies Assessing Outcomes of Ibrutinib Therapy in Patients With Del(11q) Chronic lymphocytic leukemia. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2019, 19(11): 715-722.e716.</p> <p>Montillo M., et al., Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. <i>Blood Cancer J</i> 2017, 7(2): e524.</p> <p>Munir T., et al., Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. <i>American Journal of Hematology</i> 2019, 94(12): 1353-1363.</p> <p>O'Brien S. M., et al., Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. <i>Am J Hematol</i> 2019, 94(5): 554-562.</p> <p>O'Brien S., et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2018, 18(10): 648-657.e615.</p> <p>Solman I. G., et al. Ibrutinib restores immune cell numbers and function in first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Res</i> 2020, 97: 106432.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p>

³ SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Barr P. M., et al., Final analysis from RESONATE: six-year follow-up in patients (pts) with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) on ibrutinib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019, 37, Supplement 15.</p> <p>Barr P. M., et al., Using Ibrutinib in Earlier Lines of Treatment Results in Better Outcomes for Patients with Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. <i>Blood</i> 2019, 134: 3054.</p> <p>Barr P. M., et al., Using ibrutinib in earlier lines of treatment results in better outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Blood</i> 2019, 134.</p> <p>Brown J. R., et al., Incidence of and risk factors for major hemorrhage in patients treated with ibrutinib: Results from an integrated analysis. <i>Blood</i> 2017, 130.</p> <p>Burger J. A., et al., Adherence to the ibrutinib 420 mg dose administered to patients with previously treated CLL. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2015, 15: S24.</p> <p>Byrd J. C., et al., A randomized, multicenter, open-label, phase III study of the Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765) versus ofatumumab in patients (pts) with relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): RESONATE. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013, 31(15).</p> <p>Byrd J. C., et al., Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): up to four years follow-up of the RESONATE study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017, 35(15).</p> <p>Coutre S., et al., Integrated and long-term safety analysis of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). <i>Blood</i> 2016, 128(22).</p> <p>Coutre S., et al., Integrated and long-term safety analysis of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). <i>Blood</i> 2016, 128(22).</p> <p>Doubek M., et al., Single-agent ibrutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of resonate™ with the Cclear database. <i>Haematologica</i> 2016, 101: 230-231.</p> <p>Hillmen P., et al., Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: results from the phase III PCYC-1112 resonate(TM) trial. <i>Haematologica</i> 2014, 99: 244.</p> <p>Hillmen P., et al., Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): an Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. <i>Indian journal of hematology and blood transfusion</i>. 2016, Conference.</p> <p>Hillmen P., et al., Outcomes with single-agent ibrutinib by prior line of therapy and following ibrutinib discontinuation in patients with CLL: analyses from phase 3 studies. <i>Haematologica</i> 2016, 101: 230.</p> <p>Janssens A., et al., Pooled data from 3 randomized phase 3 studies: 11q deletion (del11q) is not a prognostic factor for adverse outcomes for patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with ibrutinib (ibr). <i>British Journal of Haematology</i> 2017, 176: 9-10.</p> <p>Kipps T. J., et al., 11q deletion (del1 1q) is not a prognostic factor for adverse outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>lymphoma (CLL/SLL) treated with ibrutinib: pooled data from 3 randomized phase 3 studies. <i>Blood</i> 2016, 128(22).</p> <p>Montillo M., et al., Ibrutinib in patients with autoimmune cytopenias and previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) from the phase 3 RESONATE™ study. <i>Leukemia and lymphoma</i>. 2016, 56: 150-151. Conference.</p> <p>Moreno C., et al., Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Updated efficacy and safety of the resonate study with up to four years of follow-up. <i>Haematologica</i> 2017, 102: 311.</p> <p>Moreno C., et al., Changes in clinical stage identify different response categories among patients in IwCLL PR: analysis of CLL patients on the resonate study. <i>Blood</i>. 2016, 128(22).</p> <p>Mulligan S. P., et al., Efficacy and safety in genetic and clinical subgroups: phase III RESONATE™ trial of ibrutinib vs ofatumumab in CLL/SLL. <i>Annals of oncology</i> 2015, 26: vii96.</p> <p>Munir T., et al., Improved outcomes in patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with ibrutinib during earlier lines of therapy. <i>British Journal of Haematology</i> 2020, 189: 215-216.</p> <p>O'Brien S. M., et al., Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 2016, 128(22).</p> <p>Pagel J., et al., Updated efficacy including genetic subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously-treated CLL/SLL. <i>Leukemia and lymphoma</i>. 2016, 2016 56: 153-154.</p> <p>Reddy N., et al., Outcomes with Ibrutinib by Line of Therapy in Patients with CLL: analyses from Phase 3 Data. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2016, 16: S43.</p> <p>Wierda W. G., et al., Prognostic role of beta-2 microglobulin (B2M) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts) treated with ibrutinib (ibr). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018, 36(15).</p> <p>Woyach J. A., et al., Outcomes of ibrutinib therapy by age in patients with CLL/SLL: analyses from phase 3 trial data (RESONATE and RESONATE-2). <i>Blood</i> 2016, 128(22).</p>
Badania bezpośrednie - badania dla VR		
1	MURANO	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Seymour J. F., et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England journal of medicine</i> 2018; 378(12):1107-1120.</p> <p>Kater A. P., et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2019; 37(4):269-277.</p> <p>Kater A. P., et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2020; 38(34):4042-4054.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Harrup R. A., et al., Efficacy of subsequent novel targeted therapies, including repeated venetoclax-rituximab (VENR), in patients (pts) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (r/r CLL) previously treated with fixed-duration venr in the murano study. <i>Blood</i> 2020, 136(SUPPL 1): 44-45.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Kater A. P., et al., Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (UMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (r/r cll) patients (PTS) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VENR) therapy (TX). <i>Blood</i>, 2020 136(SUPPL 1): 19-21.</p> <p>Kater A. P., et al., Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Clonal Growth Rate Is Slower Following Venetoclax-Rituximab (VenR): Results from a Minimal Residual Disease (MRD) Model from the Randomized Phase 3 Murano Trial. <i>Blood</i>, 2021, 138: 1551.</p> <p>Seymour J. F., et al., Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <i>Blood</i>, 2019, 134: 355.</p> <p>Wu J. Q., et al., Impact of unfavorable genetics on minimal residual disease (MRD) response to venetoclax+rituximab retreatment in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): phase 3 MURANO substudy. <i>EHA Library</i>. 2021, 325359; EP599.</p>
Badania bezpośrednie włączone do porównania pośredniego IBR vs VR		
1	ELEVATE-RR	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Byrd J. C., et al., Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic lymphocytic leukemia: results of the First Randomized Phase III Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021, 39(31): 3441-3452.</p> <p><u>Abstrakty:</u> Byrd J. C., et al., CLL-115: first Results of a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic lymphocytic leukemia. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2021, 21: S318.</p> <p>Byrd, J. C., et al., First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021, 39(15 SUPPL).</p> <p>Hillmen P., et al., Efficacy and safety of acalabrutinib vs. ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 clinical trial. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2021, 62(SUPPL 1): S54-S55.</p> <p>Hillmen P., et al., First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>HemaSphere</i> 2021, 5(SUPPL 2): 26-27.</p> <p>Hillmen P., et al., First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>Hematological Oncology</i> 2021, 39(SUPPL 2): 69-71.</p> <p>Seymour J. F., et al., Characterization of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi)-Related Adverse Events in a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <i>Blood</i> 2021, 138: 3721.</p> <p>Stilgenbauer S., et al., First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>Oncology research and treatment</i> 2021, 44(SUPPL 2): 105.</p>
2	ASCEND	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Ghia P., et al., ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2020, 38(25):2849-2861.</p> <p><u>Abstrakty:</u> Ghia P., et al., ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>EHA Library</i>.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>2019, 273259; LB2606.</p> <p>Ghia P, et al., Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. J Clin Oncol 2020, 38 (suppl): 8015.</p> <p>Jacob A., et al., Acalabrutinib (Acala) vs Idelalisib plus Rituximab (IdR) or Bendamustine plus Rituximab (BR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): ASCEND Final Results. British Journal of Haematology 2021, 193(SUPPL 1): 141-142.</p> <p>Jurczak W., et al., Three-Year Follow-up of the Ascend Trial: Acalabrutinib Vs Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2021, 138: 393.</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Chen 2019	Chen P. H., et al., Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic lymphocytic leukemia: A Systematic review and Network Meta-Analysis. J Clin Med 2019, 8(5).
2	NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097]. Committee Papers. 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6715163053 [dostęp: 01.04.2022 .]
Efektywność praktyczna		
1	Hillmen 2018	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u></p> <p>Hillmen P., et al., Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia: international experience from a named patient program. Haematologica 2018, 103(5): e204-e206.</p> <p><u>Abstrakty:</u></p> <p>Hillmen P., et al., Global chronic lymphocytic leukaemia (CLL) named patient program (NPP) experience in > 2900 patients treated with ibrutinib. British Journal of Haematology 2016, 173: 112.</p> <p>Hillmen P., et al., Real-world experience of ibrutinib in >2900 chronic lymphocytic leukemia patients: Data from a global named patient program. Haematologica 2016, 101: 51.</p>
2	Morabito 2021	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u></p> <p>Morabito F., et al., Comparison of ibrutinib and idelalisib plus rituximab in real-life relapsed/resistant chronic lymphocytic leukemia cases. Eur J Haematol 2021, 106(4): 493-499.</p> <p><u>Abstrakt:</u></p> <p>Gentile M., et al., External Validation of a Novel Risk Model (BALL Score) in Real-World Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic leukemia Patients Receiving Ibrutinib. a Campus CLL Study. Blood 2019, 134: 4308.</p>

13.9 Spis badań wykluczonych

Tab. 64. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Efektywność kliniczna		
1	Farooqui M. Z., et al., Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2015, 16(2): 169-176.	Liczebność populacji (<100 chorych w grupie IBR).
2	O'Brien S., et al., Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicenter, phase 1b/2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014, 15(1): 48-58.	Niewłaściwa populacja.
3	Ruppert A. S., et al., Application of a sequential multiple assignment randomized trial (SMART) design in older patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Ann Oncol</i> 2019, 30(4): 542-550.	Niewłaściwa interwencja.
4	Smith D. D., et al., Modeling absolute lymphocyte counts after treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib. <i>Ann Hematol</i> 2015, 94(2): 249-256.	Liczebność populacji (<100 chorych w ramieniu IBR).
Opracowania wtórne		
1	Delestre F., et al., Ophthalmic involvement of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review of 123 cases. <i>Survey of Ophthalmology</i> 2021, 66(1): 124-131.	Brak cech przeglądu systematycznego.
2	Lee C. H., et al., A network meta-analysis of maintenance therapy in chronic lymphocytic leukemia. <i>PLoS One</i> 2020, 15(1): e0226879.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
3	Maddocks K., Jones J. A., Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukemia. <i>Semin Oncol</i> 2016, 43(2): 251-259.	Brak cech przeglądu systematycznego.
4	Maddocks K. J., et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic lymphocytic leukemia. <i>JAMA Oncol</i> 2015, 1(1): 80-87.	Brak cech przeglądu systematycznego.
5	Molica S., et al., The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> 2019, 60(7): 1644-1649.	Brak cech przeglądu systematycznego.
6	O'Brien S. M., et al., Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. <i>Front Oncol</i> 2021, 11: 720704.	Brak cech przeglądu systematycznego.
7	O'Brien S., et al., Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic lymphocytic leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2018, 18(10): 648-657.e615.	Niewłaściwa populacja.
8	Sorensen S., et al., Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic lymphocytic leukemia. <i>Clin Ther</i> 2017, 39(1): 178-189.e175.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
9	Police R. L., et al., Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis.	Brak wyników dla analizowanego

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2015, 15(4): 199-207 .	porównania.
10	Pula A., et al., Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Leuk Lymphoma 2018, 59(5): 1084-1094.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
11	Sardar M., et al., Efficacy of Ibrutinib-Based Regimen in Chronic lymphocytic leukemia: A Systematic review. J Hematol 2019, 8(1): 1-10 .	Brak wyników dla analizowanego porównania.
12	Tang X., et al., Venetoclax alone or in combination with other regimens treatment achieve deep and sustained remission of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. Clin Exp Med 2021. Online ahead of print.	Brak wyników dla analizowanego porównania.
Efektywność praktyczna		
1	Aarup K., et al., Real-World Outcomes for 205 Danish Patients with Chronic lymphocytic leukemia Treated with Ibrutinib. Blood 2019, 134: 1767.	Liczebność populacji.
2	Abrisqueta P., et al., Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic lymphocytic leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021, 21(12): e985-e999.	Liczebność populacji.
3	Agarwal M. B., et al., Efficacy and Safety of Ibrutinib in Indian Patients with Relapsed or Refractory Chronic lymphocytic leukemia and Mantle Cell Lymphoma: Cases from a Named Patient Program. Indian J Med Paediatr Oncol 2017, 38(4): 508-515.	Opis przypadków.
4	Ahn I. E., et al., Prediction of Outcome in Patients With Chronic lymphocytic leukemia Treated With Ibrutinib: development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. Journal of Clinical Oncology 2021, 39(6): 576-585.	Niewłaściwa populacja.
5	Akpınar S., et al., The Real-World Experience With Single Agent Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022, 22(3):169-173	Liczebność populacji.
6	Alexander W., et al., Outcomes of Reduced Frequency Dosing of Ibrutinib in Chronic lymphocytic leukemia Patients Following Complete or Partial Remission: A Pilot Study. J Hematol 2020, 9(3): 55-61.	Liczebność populacji.
7	Ali N., 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. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017, 17s: S53-s61.	Liczebność populacji.
8	Broccoli A., et al., Long-term efficacy and safety of ibrutinib in the treatment of CLL patients: A real life experience. Journal of Clinical Medicine 2021, 10(24).	Liczebność populacji.
9	Cramer P., et al., Bendamustine, followed by ofatumumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL2-BIO): primary endpoint analysis of a multicenter, open-label phase-II trial. Haematologica 2021, 106(2): 543-554.	Niewłaściwa interwencja.
10	Dimou M., 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. Leuk Lymphoma 2019, 60(12):	Liczebność populacji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	2939-2945.	
11	Hansson L., et al., Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. <i>Ann Hematol</i> 2017, 96(10): 1681-1691.	Liczebność populacji.
12	Hou J. Z., et al., Real-world ibrutinib dose reductions, holds and discontinuations in chronic lymphocytic leukemia. <i>Future Oncol</i> 2021, 17(35): 4959-4969.	Liczebność populacji.
13	Huang Q., et al., 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.	Liczebność populacji.
14	Huang S. J., et al., Comparison of real-world treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia management before and after availability of ibrutinib in the province of British Columbia, Canada. <i>Leuk Res</i> 2020, 91: 106335.	Brak wyników skuteczności/ bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji.
15	Iskierka-Jażdżewska E., et al., Ibrutinib discontinuation in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia treated in a compassionate use program: A report from the Polish Adult Leukemia Study Group (PALG). <i>Adv Clin Exp Med</i> 2019, 28(8): 1051-1057.	Liczebność populacji.
16	Machnicki M. M., et al., Predictive significance of selected gene mutations in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib. <i>European Journal of Haematology</i> 2021, 106(3): 320-326.	Liczebność populacji.
17	Mato A. R., et al., Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. <i>Ann Oncol</i> 2017, 28(5): 1050-1056 .	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla monoterapii).
18	Mato A., et al., Prognostic Testing Patterns and Outcomes of Chronic lymphocytic leukemia Patients Stratified by Fluorescence In Situ Hybridization/Cytogenetics: A Real-world Clinical Experience in the Connect CLL Registry. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2018, 18(2): 114-124.e112.	Niewłaściwa interwencja.
19	Mauro F. R., et al., Prognostic impact and risk factors of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. <i>Cancers</i> 2021, 13(13).	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji.
20	Michallet A. S., et al., Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. <i>Am J Hematol</i> 2017, 92(6): E105-e107.	Liczebność populacji.
21	Mock J., et al., Risk of Major Bleeding with Ibrutinib. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2018, 18(11): 755-761.	Niewłaściwa populacja.
22	Nuttall E., et al., Real-world experience of ibrutinib therapy in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results of a single-center retrospective analysis. <i>J Blood Med</i> 2019, 10: 199-208.	Liczebność populacji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
23	Parikh S. A., et al., The impact of dose modification and temporary interruption of ibrutinib on outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients in routine clinical practice. <i>Cancer Med</i> 2020, 9(10): 3390-3399.	Niewłaściwa populacja.
24	Puła A., et al., Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Leuk Lymphoma</i> 2018, 59(5): 1084-1094.	Liczebność populacji.
25	Puła B., et al., Long-term Efficacy of Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic lymphocytic leukemia: Results of the Polish Adult Leukemia Study Group Observational Study. <i>Anticancer Res</i> 2020, 40(7): 4059-4066.	Liczebność populacji.
26	Puła B., et al., Efficacy of high-dose corticosteroid-based treatment for chronic lymphocytic leukemia patients with p53 abnormalities in the era of B-cell receptor inhibitors. <i>Advances in Medical Sciences</i> 2020, 65(2): 371-377.	Liczebność populacji.
27	Salles G., 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.	Liczebność populacji.
28	Seung S. J., et al., Examining Treatment Patterns and Real-World Outcomes in Chronic lymphocytic leukemia Using Administrative Data in Ontario. <i>Curr Oncol</i> 2021, 28(6): 4832-4844.	Niewłaściwa populacja.
29	Soumerai J. D., et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. <i>Lancet Haematol</i> 2019, 6(7): e366-e374.	Niewłaściwa populacja.
30	Thompson P. A., 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.
31	Winqvist M., et al., Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic lymphocytic leukemia Group. <i>Haematologica</i> 2016, 101(12): 1573-1580.	Liczebność populacji.
32	Winqvist M., et al., Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. <i>Haematologica</i> 2019, 104(5): e208-e210.	Liczebność populacji.
33	Ysebaert L., et al., Real-world results of ibrutinib in relapsed/refractory CLL in France: Early results on a large series of 428 patients. <i>Am J Hematol</i> 2017, 92(8): E166-e168.	Liczebność populacji.

13.10 Kwestionariusz EORT-QLQ-C30

Kwestionariusz EORT-QLQ-C30 to zwalidowany kwestionariusz służący do samodzielnego pomiaru jakości życia. Kwestionariusz składa się z 30 pytań włączonych do pięciu skal funkcjonalnych (fizyczna, poznawcza, emocjonalna, społeczna i pełnienie ról społecznych), trzech skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty), globalnej oceny stanu zdrowia oraz pojedynczych elementów (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunka). Większość pytań opiera się na 4-punktowej skali (od 1=„wcale” do 4=„bardzo dużo”), a w 2 pytaniach zastosowano skalę 7-punktową (od 1=„bardzo słaba” do 7=„doskonała”). Ostateczny wynik kwestionariusza zostaje uśredniony i przedstawiony od 0 do 100, gdzie wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza słabszy poziom funkcjonowania, a dla stanu globalnego - lepszą jakość życia.

13.11 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 65. Krytyczna ocena badania RESONATE.

RESONATE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	76 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Belgii, Francji, Irlandii, Włoszech, Polsce, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii*	dorośli chorzy z oporną lub nawrotową CLL lub SLL wymagającą terapii, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (mediana: publikacja Byrd 2014 - 9,4 mies.; publikacja Brown 2018 - 19 mies.; publikacja Byrd 2019 - 44 mies.; publikacja Munir 2019 - 65,3 mies.)	IBR (420 mg dziennie**), N=195 OFA***, N=196	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)^, • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie 	Jadad: 2 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagającym terapii, • chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, • nieodpowiedni kandydaci do leczenia analogami puryny (krótka przerwa bez progresji choroby po chemioimmunoterapii, choroby współistniejące, wiek ≥ 70 lat lub delecja chromosomu 17p13.1^^), • ECOG 0-1, • bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 750 komórek/μl, • liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek/μl, • odpowiednia czynność wątroby i nerek, • pisemna zgoda 			<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wymagających leczenia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4/5 		
Komentarz:					
-					

CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL-chłoniak z małych limfocytów; IBR - ibrutinib; OFA - ofatumumab; *na podstawie danych na stronie clinicaltrial.gov; **do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności; ***ofatumumab podawano dożylnie przez okres 24 tygodni w początkowej dawce 300 mg w 1. tygodniu, a następnie w dawce 2 000 mg co tydzień przez 7 tygodni i co 4 tygodnie przez kolejne 16 tygodni; ^ wg oceny niezależnej komisji; ^^szczegółowe kryteria kwalifikacji definiujące „brak kwalifikacji do leczenia analogami purynowym” w załączniku do publikacji Byrd 2014.

Tab. 66. Krytyczna ocena badania MURANO.

MURANO					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	111 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Danii, Francji, Niemczech, Włoszech, Korei Południowej, Holandii, Nowej Zelandii, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Szwecji, Tajwanie, Wielkiej Brytanii i na Węgrzech*	dorośli chorzy z opomą lub nawrotową CLL wymagającą terapii, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii, w tym co najmniej jedno schemat chemioterapii (mediana: publikacja Seymour 2018 - 23,8 mies.; publikacja Kater 2020 - 48 mies.; abstrakty Kater 2020a i Wu 2021 - 59,2 mies.)	VR**, N=194 BR***, N=195	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)[^], • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)^{^^}, • ogólna odpowiedź na leczenie, • całkowita odpowiedź na leczenie, • przeżycie całkowite (OS), • wskaźnik minimalnej choroby resztkowej, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • przeżycie wolne od zdarzeń (zgon, progresja, nawrót choroby lub rozpoczęcie nowej terapii w przewlekłej białaczce limfocytowej), • czas do rozpoczęcia następnej terapii CLL 	Jadad: 2 AOTMIT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • diagnoza opomej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej terapii, • chorzy, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych terapii (w tym co najmniej jednej schemat chemioterapii)^{^^^}, • ECOG 0-1, • odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby 			<ul style="list-style-type: none"> • przekształcenie przewlekłej białaczki limfocytowej w postać agresywną lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez CLL, • wcześniejszy allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych, • duża dysfunkcja narządów, • czynna infekcja, • inny nowotwór złośliwy, • ciąża lub kamienie piersią, • przyjmowanie warfaryny (podczas zwiększania dawki wenetoklaksu) lub silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 		
Komentarz:					
-					

CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; VR - wenetoklaks + rytuksymab; BR - bendamustyna + rytuksymab; *na podstawie danych na stronie clinicaltrial.gov; **wenetoklaks podawano zgodnie z 5-tygodniowym harmonogramem stopniowego zwiększania dawki od 20 mg do 400 mg dziennie (schemat miareczkowania dawki ma celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza), po zakończeniu schematu miareczkowania dawki kontynuowano podawanie wenetoklaksu w dawce 400 mg i rozpoczęto podawanie rytuksymabu dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała dla pierwszej dawki (1. dzień 1. cyklu) i 500 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu 28-dniowych cykli 2-6., podawanie wenetoklaksu kontynuowano przez 2 lata (od 1. dnia 1. cyklu) jeśli nie wystąpiła progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność; ***bendamustynę podawano dożylnie w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli, dawkowanie rytuksymabu w schemacie BR było takie same jak w schemacie VR; [^]wg oceny badacza; ^{^^}wg oceny niezależnej komisji; ^{^^^}pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie bendamustyną, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił co najmniej 24 miesiące.

BADANIA WTÓRNE

Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2019.

Ball 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą siecią	randomizowane badania kliniczne	dorośli chorzy z opomą lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową	nowe terapie i standardowe schematy leczenia CLL, m. in. ibrutinib i wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby • przeżycie całkowite
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed, EMBASE, LILACS i <i>The Cochrane Library</i> z datą odcięcia od 1 stycznia 2005 r. do 6 stycznia 2019 r.; Google Scholar, <i>www.ClinicalTrials.gov</i> , UK <i>National Research Register</i> oraz materiały z najważniejszych spotkań międzynarodowych w hematologii i onkologii, takich jak Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO 2018) oraz Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne (EHA 2018).		Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań, w tym 7 badań RCT (m. in. badania RESONATE i MURANO włączono w niniejszym przeglądzie) oraz badanie, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie.		

Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2018.

Ball 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą siecią	badania kliniczne, badania obserwacyjne	dorośli chorzy z opomą lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową	wszystkie terapie CLL, m. in. ibrutinib, wenetoklaks w monoterapii i w skojarzeniu	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby • przeżycie całkowite
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, <i>The Cochrane Library</i> , z datą odcięcia do 21 lipca 2017 r. (aktualizacja 30 kwietnia 2018 r.); dodatkowo przeszukiwano referencje wybranych publikacji oraz doniesienia konferencyjne		Do przeglądu włączono 181 badań, z czego do porównania IBR vs VR (porównanie pośrednie, analiza MAIC) włączono 49 publikacji.		

13.12 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 69. 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 zaznaczeniem 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,	13.8	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3, 13.1	
	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, 13.2	
	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 umożliwiającej 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	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	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 analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).	15
Ryc. 2. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).	16
Ryc. 3. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica 2019) oraz w latach 2019-2024 (dane ekstrapolowane).	17
Ryc. 4. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2020-2024 w Polsce.	19
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.	21
Ryc. 7. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.	21
Ryc. 8. Schemat metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.	36
Ryc. 9. Ranking terapii wg SUCRA na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.	37
Ryc. 10. Schemat porównania pośredniego ibrutynibu (IBR) z wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR).	41
Ryc. 11 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutynibu (diagram QUOROM/PRISMA).	42
Ryc. 12. Czas trwania leczenia ibrutynibem w programie NPP i badaniu RESONATE.	80
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla akalabrutynibu, schematu BR i VR (diagram QUOROM/PRISMA).	102

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	13
Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica 2019).	16
Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w populacji dorosłych chorych (wiek ≥15 lat) w latach 1999-2017 w Polsce (KRN).	18
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 23.02.2021 r.	27
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 23.02.2022 r.	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 23.02.2022 r.	31
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 23.02.2022 r.	31
Tab. 8. Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w opracowaniu wtórnym Chen 2019.	36
Tab. 9. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	38
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	45
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	46
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	47
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	49
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	50
Tab. 15. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.	52
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	53
Tab. 17. Przyczyny i liczby chorych, którzy przegrali leczenie w badaniach RESONATE i MURANO.	54
Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 04.04.2022 r.	55
Tab. 19. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 04.04.2022 r.	55
Tab. 20. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Przeżycie wolne od progresji choroby (mediana).	57
Tab. 21. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie. .	58

Tab. 22. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych.	58
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR.	60
Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR.	60
Tab. 25. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	62
Tab. 26. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Przeżycie całkowite.	62
Tab. 27. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji.	63
Tab. 28. Analiza skuteczności na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ogólna odpowiedź na leczenie wg oceny badacza.	63
Tab. 29. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Bezpieczeństwo.....	65
Tab. 30. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs VR. Bezpieczeństwo - poszczególne zdarzenia niepożądane.	65
Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 1.....	67
Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 2.	67
Tab. 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uwzględnione w porównaniu pośrednim IBR vs VR, cz. 3.	68
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	69
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	69
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężkie zapalenie płuc.....	70
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Gorączka o ciężkim przebiegu.	70
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ciężka anemia.	71
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Neutropenia.	71
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Ból głowy.....	72
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Biegunka.	72

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Infekcja górnych dróg oddechowych.	72
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zapalenie płuc.	73
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Kaszel.	73
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Anemia.	74
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Zmęczenie.	74
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Gorączka.	75
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Nudności.	75
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego: IBR vs VR. Trombocytopenia.	76
Tab. 50. Charakterystyka badań efektywności praktycznej.	78
Tab. 51. Charakterystyka chorych w badaniu Hillmen 2018.	79
Tab. 52. Charakterystyka chorych w badaniu Mato 2017.	81
Tab. 53. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.	82
Tab. 54. Ocena jakości badań wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	83
Tab. 55. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinibu.	84
Tab. 56. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.	86
Tab. 57. Porównanie wyników dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RESONATE i MURANO.	91
Tab. 58. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.	100
Tab. 59. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy EMBASE (<i>Elsevier</i>); dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.	101
Tab. 60. Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, schematu BR i schematu VR w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i>); dane na dzień 23.03.2022 r. - aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie dla akalabrutynibu.	101
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.	103
Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	105

Tab. 63. Spis badań włączonych do przeglądu.....	113
Tab. 64. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	118
Tab. 65. Krytyczna ocena badania RESONATE.....	123
Tab. 66. Krytyczna ocena badania MURANO.	124
Tab. 67. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Chen 2019.....	125
Tab. 68. Krytyczna ocena opracowania wtórnego NICE 2018.	125
Tab. 69. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	126

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Calquence 2021** Analiza weryfikacyjna dla produktu Calquence (akalabrutynib). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%20OT.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica 2019** Analiza weryfikacyjna dla produktu Imbruvica (ibrutinib). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]
- AWA Venclyxto 2020** Analiza weryfikacyjna dla produktu Venclyxto (wenetoklaks). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AWA/294_OT.4331.49.2020_Venclyxto_PBL_BIP.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]
- Bucher 1997** Bucher HC, et al., The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- Burger 2019** Burger, J. A., et al., Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2019, 133(10): 1011-1019.
- 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.
- EMA 2021** European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 October 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021> [dostęp: 01.04.2022 r.]
- 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: 04.04.2022 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: 04.04.2022 r.]
- 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: 04.04.2022 r.]
- 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: 04.04.2022 r.]
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 30.11.2020 r.]
- GLOBOCAN 2020** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. <https://gco.iarc.fr/today/home> [dostęp: 17.02.2022 r.]
- HAS 2015** Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk [dostęp: 23.02.2022 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Huang 2018** Huang, X., et al., Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Medicine*, 2018, 7(4): 1043-1055.
- Imbruvica ChPL** Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
- Imbruvica EMA** European Medicines Agency. Imbruvica® (ibrutinib). Summary of opinion (initial authorization). https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imbruvica_en.pdf [dostęp: 06.04.2022 r.]
- IHiT** Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Chłoniak z małych limfocytów B. <http://bip.ihit.waw.pl/chloniak-z-malych-limfocytow-B.html> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- Jadad 1996** 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.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 - January 18, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> [dostęp: 22.02.2022 r.]
- NCI 2021** National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 13.04.2022 r.]
- NCI CLL/SLL** National Cancer Institute. Definition of CLL/SLL. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cll-sll> [dostęp: 06.04.2022 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: 17.02.2022 r.]
- NCPE 2015** National Centre for Pharmacoeconomics. Ibrutinib (Imbruvica®) for CLL.
-

- <https://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 29.04.2022 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: 04.04.2022 r.]
- PBAC 2016** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-ctl-sll-psd-november-2016.pdf> [dostęp: 23.02.2022 r.]
- 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.
- PTHIT i PALG-CLL 2021** Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
- 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: 04.04.2022 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: 04.04.2022 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/D2021074.pdf> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- Sant 2010** Sant M, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-3734.
- SMC 2017** Scottish Medicines Consortium. Ibrutinib (Imbruvica®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/> [dostęp: 23.02.2022 r.]
-

- SR Calquence 2021** Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza kliniczna.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AW/143_AW_4231_45_2021%20Calquence%20CLL%20AKL_REOPTR.pdf [dostęp: 01.04.2022 r.]
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Wołowiec 2013** Wołowiec D., Przewlekła białaczka limfocytowa slow-go – kim są chorzy i jak ich leczyć? Hematologia 2013; 4, 2: 85-96.
<https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/33861/34391> [dostęp: 04.04.2022 r.]
- WHO-UMC 2022** World Health Organization (WHO). Uppsala Monitoring Centre. VigAccess™. <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 04.04.2022 r.]