

Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)

Uzupełnienie analizy klinicznej

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 24
02-135 Warszawa

1 Cel

Celem analizy jest porównanie ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) z lenalidomidem (Revlimid®), który od lipca 2022 roku jest refundowany we wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego B. 93 Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10 C83, C85)¹. Mając na uwadze rekomendacje i wytyczne kliniczne zdecydowano, że lenalidomid będzie stanowił składową komparatora tj. terapii standardowej. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zawarto w uzupełnieniu do Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) dla ibrutinibu w leczeniu MCL. Dodatkowo, w niniejszym uzupełnieniu, przedstawiono długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.

W niniejszym uzupełnieniu uwzględniono wyłącznie rozdziały analizy klinicznej², które uległy zmianie względem analizy złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED]
Interwencja	Ibrutinib (Imbruvica®)
Komparator	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>) uwzględniająca lenalidomid (Revlimid®)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS) • odpowiedź na leczenie • przeżycie całkowite (OS) • czas trwania odpowiedzi (DOR) • zdarzenia niepożądane • jakość życia

2 Długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu

W niniejszym rozdziale zaprezentowano długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wyniki przedstawiono w oparciu o publikację Dreyling 2022³ obejmującą blisko 10-letni okres obserwacji pacjentów z R/R MCL leczonych ibrutynibem. Publikacja Dreyling 2022 stanowi analizę zbiorczą 3 badań ibrutynibu: Wang 2013⁴ (jednoramienne badanie II fazy), SPARK⁵ (jednoramienne badanie II fazy) i Dreyling 2016⁶ (randomizowane badanie kliniczne III fazy).

Analiza zbiorcza obejmowała 370 pacjentów z medianą liczby poprzednich terapii wynoszącą 2, przy czym 99 (26,8%) pacjentów przyjmowało uprzednio jedną terapię, 271 (73,2%) >1 linię leczenia oraz 162 (43,8%) ≥3 linie leczenia. Spośród 99 pacjentów przyjmujących uprzednio jedną linię leczenia, 44,4% pacjentów było w wieku ≥70 lat, 26,3% miało wysoki wskaźnik ryzyka MIPI, wariant blastoidny MCL, wskazywany przez klinicystów jako gorzej rokujący, dotyczył 6,1%, a u 43,4% progresja choroby w leczeniu pierwszego rzutu wystąpiła w ciągu 24 miesięcy.

Najlepsze wyniki leczenia ibrutynibem odnotowano u pacjentów przyjmujących uprzednio jedną linię leczenia oraz u tych z całkowitą odpowiedzią na leczenie (Tab. 2). U pacjentów po jednej linii leczeni (n=99) leczenie ibrutynibem przyczyniło się do osiągnięcia mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynoszącej 25,4 miesięcy oraz mediany przeżycia całkowitego (OS) wynoszącej 61,6 miesięcy; odpowiedź na leczenie (ORR) i odpowiedź całkowita (CR) odnotowano została u odpowiednio 77,8% i 37,4% pacjentów, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,6 miesięcy.

Tab. 2. Długoterminowa skuteczność ibrutynibu w populacji całkowitej oraz w zależności najlepszej odpowiedzi na leczenie i od liczby wcześniejszych linii leczenia.

Punkt końcowy	Ibrutinib (N=370)	Liczba wcześniejszych linii leczenia	
		1 (n=99)	>1 (n=271)
PFS, mediana (95%CI), mies.	12,5 (9,8; 16,6)	25,4 (17,5; 51,8)	10,3 (8,1; 12,5)
Pacjenci z CR (n=102)	68,5 (51,7; NE)	NR (38,0; NE)	67,7 (41,7; NE)
Pacjenci z PR (n=156)	12,6 (10,3; 16,6)	24,2 (13,9; 36,5)	10,5 (8,3; 12,9)
Odsetek odpowiedzi na leczenie, n (%)	258 (69,7)	77 (77,8)	181 (66,8)
CR	102 (27,6)	37 (37,4)	65 (24,0)
PR	156 (42,2)	40 (40,4)	116 (42,8)
SD	43 (11,6)	11 (11,1)	32 (11,8)
PD	56 (15,1)	8 (8,1)	48 (17,7)
NE/UN	8 (2,2)	1 (1,0)	7 (2,6)
Brak danych	5 (1,4)	2 (2,0)	3 (1,1)
DOR, mediana (95%CI), mies.	21,8 (17,2; 26,4)	35,6 (23,2; 66,5)	16,6 (12,9; 21,3)
Pacjenci z CR (n=102)	66,4 (49,5; NE)	NR (35,6; NE)	65,6 (40,0; NE)
Pacjenci z PR (n=156)	10,3 (6,6; 14,8)	22,1 (10,6; 34,4)	8,3 (6,2; 10,8)
OS, mediana (95%CI), mies.	26,7 (22,5; 38,4)	61,6 (36,0; NE)	22,5 (16,2; 26,7)

Pacjenci z CR (n=102)	NR (NE; NE)	NR (74,3; NE)	NR (NE; NE)
Pacjenci z PR (n=156)	23,6 (20,7; 32,2)	36,0 (21,8; 55,6)	22,6 (17,2; 26,9)

CR - odpowiedź całkowita, DOR - czas trwania odpowiedzi, NE - nie do oszacowania, NR- nie osiągnięto, ORR - odsetek odpowiedzi na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie wolne od progresji, PD - choroba stabilna, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, UN - nieznane

W ciągu długoterminowej obserwacji pacjentów leczonych ibrutinibem nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była najwyższa w pierwszym roku leczenia i zmniejszała się wraz z upływem czasu. W ciągu 9,7 lat obserwacji do najczęstszych TEAEs ≥ 3 . stopnia (u $\geq 5\%$ pacjentów) należały: neutropenia (17,0%), zapalenie płuc (13,5%), trombocytopenia (12,4%), niedokrwistość (10,5%), migotanie przedsionków (6,8%) i nadciśnienie (5,1%). Podczas 2 dodatkowych lat obserwacji od ostatniego zgłoszonego punktu zbierania danych w 2019 roku ogólny profil zdarzeń niepożądanych pozostał w większości niezmienny, co wskazuje na to, że długotrwałe stosowanie ibrutinibu nie prowadzi do kumulacji toksyczności. Wśród hematologicznych TEAEs nie odnotowano nowych przypadków ≥ 3 . stopnia lub ciężkiej neutropenii, niedokrwistości czy trombocytopenii. Nie zgłoszono nowych przypadków migotania przedsionków ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich TEAEs. Odsetek wtórnych nowotworów złośliwych wyniósł 11,9% (44/370) w porównaniu do 11,6% (43/370) zgłoszonych w 2019 roku. Najczęstszym typem wtórnych nowotworów złośliwych był nieczerniakowy rak skóry. Od czasu ostatniego raportu w 2019 roku, 1 dodatkowy pacjent doświadczył TEAE 5. stopnia (rak prostaty), który badacz uznał za niezwiązany z ibrutinibem.

Analiza zbiorcza wyników leczenia ibrutinibem w populacji pacjentów z R/R MCL przez blisko 10 lat wskazała, że znaczna liczba pacjentów miała stałą kontrolę choroby przez >5 lat. Podsumowując, wyniki analizy zbiorczej wskazały na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ibrutinibu w leczeniu R/R MCL. Pacjenci przyjmujący uprzednio jedną linię leczenia oraz ci, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą na leczenie uzyskiwali najlepsze wyniki leczenia ibrutinibem. Podczas długoterminowej obserwacji nie pojawiły się także nowe sygnały w zakresie bezpieczeństwa terapii.

3 Porównanie ibrutinibu z lenalidomidem, jako składową komparatora

Z racji, tego że lenalidomid jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu MCL, a w niewielkim stopniu (2% populacji) objęty został badaniem Hess 2009⁷, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową, przeprowadzono odrębnie przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora tj. terapii standardowej.

3.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla lenalidomidu

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla składowej komparatora tj. lenalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka:

- MEDLINE (PubMed): 11.10.2022,
- EMBASE (Embase.com): 11.10.2022,
- Cochrane Library: 11.10.2022.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 4.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, niemieckim, francuskim i polskim.

Kryteria kwalifikacji badań dotyczące populacji uwzględniają zapis [REDAKTOWANE] i obejmują dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutinibu z lenalidomidem, stanowiącym składową komparatora tj. terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań ibrutinibu i lenalidomidu. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach ibrutinibu, jak i lenalidomidu.

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla lenalidomidu

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla lenalidomidu odnaleziono jedno randomizowane, otwarte badanie II fazy (SPRINT, Trneny 2016⁸, Arcaini 2018⁹, IIA wg klasyfikacji AOTMiT).

Lenalidomid w pierwotnej analizie klinicznej stanowił składową komparatora tj. terapii standardowej w badaniu Hess 2009 (2% pacjentów przyjmowało lenalidomid, N=54), które umożliwiło porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową (przez wspólny

komparator - temsirolimus). Zidentyfikowane 1 randomizowane badania kliniczne SPRINT obejmowało porównanie terapii lenalidomidem z terapią standardową.

3.2.1 Metodologia

Zestawienie wyników dla lenalidomidu, stanowiącego składową komparatora tj. terapii standardowej, wykonano w oparciu o badanie SPRINT (Trneny 2016 i Arcaini 2018). Badanie SPRINT sklasyfikowane zostało jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy (IIA wg AOTMiT), którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii lenalidomidem (N=170) z terapią standardową (N=84, większość chorych stosowała rytuksymab i gemcytabinę w monoterapii - 56,0%) u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. Leczenie lenalidomidem kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z grupy kontrolnej mieli możliwość zmiany na leczenie lenalidomidem po udokumentowanej progresji choroby. Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania było *Celgene Corporation*. Tabelaaryczne podsumowanie metodologii randomizowanego badania SPRINT przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SPRINT (III fazy), dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa komparatora tj. lenalidomidu, jako składowej komparatora (tj. terapii standardowej) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Metoda randomizacji	Analiza wyników	Sponsor
SPRINT (Trnety 2016, Arcaini 2018)	67: Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, UK	254	Mediana czasu obserwacji: 15, 9 mies. Faza przedłużona: 41,3 mies.	Chorzy z nawrotowym (od 1 do 3 razy) lub opornym (tj. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) MCL oraz z udokumentowaną progresją choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z	Lenalidomid 25 mg* doustnie raz dziennie od dnia pierwszego do 21 każdego 28-dniowego cyklu (N=170)	Terapia standardowa: rytuksymab IV (32%), gemcytabina IV (24%), fludarabina IV (21%), chlorambucyl (13%), cytarabina IV (10%) (N=84)	220 (86,6%), w tym 4 nie otrzymało interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgonów, wycofania zgody, naruszenia protokołu i innych	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, open-label, badanie II fazy, IIA wg AOTMIT	Randomizacja w stosunku 2:1, komputerowa, z użyciem permutowanych bloków, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, ze stratyfikacją według czasu od diagnozy (<3 lata vs. ≥3 lata), czasu od ostatniej terapii przeciwcłoniakowej (<6 mies. vs. ≥6 mies.) i uprzedniego przeszczepu komórek macierzystych	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: <i>per protocol</i>	Celgene Corporation

				lub bez rytuksymabu)								
--	--	--	--	-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

IV - dożylnie (ang. *intravenous*)

* 10 mg dla pacjentów z klirensiem kreatyniny od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min

3.2.2 Wiarygodność

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, jakość randomizowanego badania klinicznego SPRINT oceniono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu SPRINT oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie wysokiego obciążenia guzem oraz ciężkiej choroby, które istotnie częściej pojawiały się w grupie z lenalidomidem w porównaniu do grupy przyporządkowanej terapii standardowej.

Skróconą ocenę wiarygodności randomizowanego badania klinicznego SPRINT przedstawiono w Tab. 4, z kolei szczegółową ocenę przedstawiono w aneksie 4.2.

Tab. 4. Skrócona ocena wiarygodności randomizowanego badania klinicznego SPRINT.

Domena	SPRINT (Trneny 2016)
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Podsumowanie: Ogólne ryzyko błędu	Niskie

3.2.3 Opis populacji

Do randomizowanego badania SPRINT kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną histologicznie diagnozą nawracającego i/lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Warunkiem kwalifikacji było także niekwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych zgodnie z oceną kliniczną badacza oraz dobry stan kliniczny. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badania SPRINT przedstawiono w Tab. 5.

Mediana wieku chorych w badaniu SPRINT wynosiła 68,5 lat, przewagę stanowiła płeć męska (73%). Populację badania stanowili pacjenci z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV) i dotyczył niemal ponad 90% populacji. Większość chorych (72%) miało odnotowany umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI. Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 2. Czas od diagnozy do randomizacji u nieznacznej większości (53%) wynosił <3 lat.

Szczegółowy opis populacji przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 5. Zestawienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z randomizowanego badania klinicznego SPRINT.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
---------	--------------------	---------------------

SPRINT	<ul style="list-style-type: none"> - występowanie choroby mierzalnej (≥ 2 cm w najdłuższej średnicy mierzonej za pomocą CT lub rezonansu magnetycznego, jeśli CT było przeciwwskazane); - chłoniak z komórek płaszczka potwierdzony histologicznie przez analizę immunohistochemiczną nadekspresji cykliny-D1 (alternatywnie cykliny-D2 lub cykliny-D3); - wiek ≥ 18 lat; - stan sprawności wg ECOG: 0-2; - szacowana przewidywana długość życia >3 miesięcy; - niekwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii lub przeszczepu komórek macierzystych zgodnie z oceną kliniczną badacza; - oporność (tj. bez pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na poprzednie schematy) lub nawrót choroby (od 1 do 3 razy); - udokumentowana progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii skojarzonej ze środkiem alkilującym oraz jedną lub więcej z następujących opcji: antracyklina, cytarabina i fludarabina (z lub bez rytuksymabu); - niepowodzenie przeszczepu komórek macierzystych. 	<ul style="list-style-type: none"> - choroby ośrodkowego układu nerwowego; - nowotwór złośliwy inny niż chłoniak z komórek płaszczka w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub piersi lub przypadkowego histologicznego wykrycia raka prostaty), chyba że nie jest to choroba, która przebiegała przez 5 lat lub dłużej; - utrzymująca się hematopoeza dawcy po uprzedniej transplantacji allogenicznej; - niechęć do stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej (o ile nie ma przeciwwskazań) lub antykoncepcji' - wcześniejsze przyjmowanie lenalidomidu; - wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów (więcej niż 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) przez tydzień lub mniej przed badaniem; - radioterapia lub lek eksperymentalny w ciągu ≤ 4 tygodni przed badaniem; - którakolwiek z następujących nieprawidłowości laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $1,5 \times 10^9$ komórek na litr, liczba płytek krwi poniżej 60×10^9 komórek na litr, stężenia transaminaz wątrobowych powyżej trzykrotności górnej granicy normy (ULN), lub stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy większe niż 1,5 razy GGN, z wyjątkiem udokumentowanego zajęcia wątroby przez chłoniaka lub w przypadku zespołu Gilberta.
--------	--	---

Tab. 6. Charakterystyka populacji randomizowanego badania klinicznego SPRINT.

Zakres opisu	SPRINT	
	Lenalidomid (N=170)	Terapia standardowa (N=84)
Wiek		
mediana (zakres)	68,5 (44-88)	68,5 (49-87)
≥ 65 lat	115 (68%)	57 (68%)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	123 (72%)	63 (75%)
Kobiety	47 (28%)	21 (25%)
Stan zaawansowania choroby w momencie diagnozy choroby		
I/II	13 (8%)	3 (4%)
III	30 (18%)	20 (24%)
IV	123 (72%)	59 (70%)
brak danych	4 (2%)	2 (2%)
Wskaźnik MIPI, n (%)		
Niskie ryzyko	42 (25%)	21 (25%)
Umiarkowane ryzyko	66 (39%)	37 (44%)
Wysokie ryzyko	60 (35%)	25 (30%)

Brak danych	2 (1%)	1 (1%)
Skala ECOG		
0-1	142 (84%)	73 (87%)
2	27 (16%)	11 (13%)
Zajęcie szpiku kostnego		
n (%)	21 (12%)	13 (15%)
Liczba poprzednich terapii		
mediana (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)
1	55 (32%)	37 (44%)
2	70 (41%)	23 (27%)
3	36 (21%)	20 (24%)
≥4	9 (5%)	4 (5%)
Poprzednia terapia, n (%)		
Anthracyclines	157 (92%)	78 (93%)
Rituximab	156 (92%)	77 (92%)
Cytarabine	62 (36%)	32 (38%)
Bortezomib	21 (12%)	7 (8%)
Bendamustine	6 (4%)	6 (7%)
Temsirolimus	3 (2%)	1 (1%)
Choroba oporna i/lub nawrotowa		
Choroba oporna, n (%)	100 (59%)	59 (70%)
Choroba nawrotowa, n (%)	70 (41%)	25 (30%)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki		
<3 lat	91 (54%)	44 (52%)
≥3 lata	76 (45%)	39 (46%)
Czas od zakończenia poprzedniej terapii		
<6 lat	71 (42%)	36 (43%)
≥6 lata	95 (56%)	47 (56%)

3.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w randomizowanym badaniu SPRINT było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było przez niezależną komisję, która była dodatkowo zaślepią oraz przez badaczy (do analizy pomocniczej). Drugorzędowe punkty końcowe to: ocena częstości odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi, czas do odpowiedzi, czas do progresji, przeżycie całkowite całkowite (ang. *overall survival*, OS), bezpieczeństwo i jakość życia związana ze zdrowiem.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenianych w randomizowanym badaniu SPRINT znajduje się w Tab. 7.

Tab. 7. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego SPRINT.

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
SPRINT	- przeżycie wolne od progresji (PFS)	- ocena częstości odpowiedzi (ORR), - czas trwania odpowiedzi, - czas do odpowiedzi,

		<ul style="list-style-type: none"> - czas do progresji, - przeżycie całkowite (OS), - jakość życia związana ze zdrowiem, - bezpieczeństwo.
--	--	--

3.3 Heterogeniczność badań

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z lenalidomidem (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - temsirolimus lub terapię standardową w badaniu Hess 2009), który w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, przeprowadzono syntezę jakościową.

Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018¹⁰), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego SPRINT (Trneny 2016, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Arcaini 2018), dotyczącego skuteczności lenalidomidu.

Badanie Dreyling 2016 ibrutinibu oraz badanie SPRINT lenalidomidu obejmowały odpowiednio 280 i 254 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, przy czym leczonych porównywanymi interwencjami było 139 vs. 170 pacjentów. W ramach badania ibrutinibu przeprowadzono analizę pośrednią, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, a także analizę końcową, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca. Mediana obserwacji w badaniu SPRINT wyniosła 15,9 miesięcy, wyniki fazy przedłużonej obejmowały medianę 41,3 miesięcy.

Wiek pacjentów był zbliżony w obu analizowanych badaniach i był medianą 67 i 68,5 lat odpowiednio w grupie ibrutinibu i w grupie leczonych lenalidomidem. W obu grupach przewagę stanowiła płeć męska (ponad 70%). Populacje opisywanych badań obejmowały pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor) dotyczył 93% i 90% i populacji odpowiednio przyjmującej ibrutinib i lenalidomid. W badaniu Dreyling 2016 69% chorych z grupy ibrutinibu miało odnotowany umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI. W badaniu SPRINT umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI odnotowano u 74% populacji leczonej lenalidomidem. Mediana liczby poprzednich terapii w grupach obu badań wynosiła 2. Chorobę nawrotową zarejestrowano u 74% pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu do 41% pacjentów z grupy leczonej lenalidomidem. Pozostali pacjenci wykazali oporność na wcześniejsze leczenie.

3.4 Wyniki badań klinicznych

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z lenalidomidem (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - temsirolimus lub terapię standardową w badaniu Hess 2009), który w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, przeprowadzono syntezę jakościową.

3.4.1 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z lenalidomidem, stanowiącym składową komparatora tj. terapii standardowej

W Tab. 8 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. ibrutinibu oraz skuteczności lenalidomidu, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, stosowanych w leczeniu MCL. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego SPRINT (Trneny 2016, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Arcaini 2018), dotyczącego skuteczności lenalidomidu.

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności ibrutinibu z lenalidomidem u pacjentów z MCL wskazało na przewagę ibrutinibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR), który w grupie ibrutinibu wynosił w ciągu mediany 20 miesięcy obserwacji 71,9% i 77,0%, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy oraz w ciągu 38,7 miesięcy obserwacji 77,0% (ocena badaczy) w porównaniu do 40,0% i 45,9%, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w ciągu mediany 15,9 miesięcy obserwacji oraz 22,9% dla lenalidomidu w ciągu 41,3 miesięcy obserwacji (ocena badaczy);
- mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS), która w grupie ibrutinibu wyniosła 14,6 i 15,6 miesięcy odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w porównaniu do 8,7 i 8,6 miesięcy odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy dla lenalidomidu;
- przeżycia całkowitego, które w grupie ibrutinibu wyniosło 30,3 miesiące (ocena badaczy) w porównaniu do 27,9 miesięcy dla lenalidomidu (ocena niezależnej komisji i ocena badaczy).

Porównanie jakościowe wyników skuteczności ibrutinibu z lenalidomidem w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 8. Zestawienie wyników skuteczności ibrutinibu z lenalidomidem, jako składową komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		
			ORR	PFS, mediana (95%CI)	OS, mediana (95%CI)
Ibrutinib	Dreyling 2016	20,0	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję		
			71,9% (100/139)	14,6 mies. (10,4-NR)	-
			Ocena przeprowadzona przez badaczy		
			77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-NR)	NR

	Rule 2018	38,7	77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-25,1)	30,3 mies. (bd)
Lenalidomid	SPRINT (Trneny 2016)	15,9	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję		
			40,0% (68/170)	8,7 mies. (5,5; 12,1)	27,9 mies. (20,0; 36,9)
			Ocena przeprowadzona przez badaczy		
	45,9% (78/170)	8,6 mies. (5,6; 12,1)	27,9 mies. (20,0; 37,0)		
	SPRINT (Arcaini 2018)	41,3	Ocena przeprowadzona przez badaczy		
			22,9% (39/170)	8,6 mies. (5,5; 12,1)	27,7 mies. (22,6; 35,2)

ORR - odsetek odpowiedzi na leczenie, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie wolne od progresji, NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

3.4.2 Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z lenalidomidem, stanowiącym składową komparatora tj. terapii standardowej

W Tab. 9 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących ocenianej interwencji tj. ibrutynibu oraz bezpieczeństwa lenalidomidu, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, stosowanych w leczeniu MCL. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego SPRINT (Trneny 2016), dotyczącego bezpieczeństwa lenalidomidu.

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu z lenalidomidem u pacjentów z MCL wskazało mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem:

- neutropenii (16% dla dowolnego stopnia nasilenia w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 7% i 44% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.),
- trombocytopenii (18% dla dowolnego stopnia nasilenia w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 19% i 18% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.),
- anemii (18% i 19% dla dowolnego stopnia nasilenia odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 20% i 8% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.),
- zapalenia jamy ustnej (3% dla dowolnego stopnia nasilenia w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 16% i 0% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.).

Nudności, zmęczenie, gorączka i obrzęki obwodowe odnotowywane były z podobną częstością w grupie z ibrutynibem i w grupie przyjmującej lenalidomid.

Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do lenalidomidu zarejestrowano w zakresie:

- biegunki (29% i 33% dla dowolnego stopnia nasilenia odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 19% i 4% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.),
- kaszlu (22% i 23% dla dowolnego stopnia nasilenia odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 11% i 0% odpowiednio dla 1.-2. stopnia nasilenia oraz dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 15,9 mies.).

Nie porównano ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowym między dwiema analizowanymi grupami z racji dużej różnicy w zakresie mediany okresu obserwacji (38,7 mies. vs. 15,9 mies., odpowiednio dla ibrutynibu i lenalidomidu).

Porównanie jakościowe wyników bezpieczeństwa ibrutynibu z lenalidomidem w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 9. Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutynibu z lenalidomidem, jako składową komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib (Dreyling 2016, Rule 2018)		Lenalidomid (SPRINT, Trneny 2016) mediana okresu obserwacji: 15,9 mies.
	mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.	mediana okresu obserwacji: 38,7 mies.	
Hematologiczne AE			
Neutropenia			
ogółem	16% (22/139)	16% (22/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	7% (12/167)
3. stopnia	13% (18/139)	13% (18/139)	44% (73/167)
4. stopnia			
Trombocytopenia			
ogółem	18% (25/139)	18% (25/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	19% (31/167)
3. stopnia	9% (13/139)	9% (13/139)	18% (30/167)
4. stopnia			
Anemia			
ogółem	18% (25/139)	19% (27/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	20% (34/167)
3. stopnia	8% (11/139)	9% (12/139)	8% (14/167)
4. stopnia			
Niehematologiczne AE			
Nudności			
ogółem	14% (20/139)	14% (20/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	11% (18/167)
3. stopnia	0% (0/139)	0% (0/139)	0% (0/167)
4. stopnia			
Zmęczenie			
ogółem	22% (31/139)	24% (33/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	20% (33/167)

3. stopnia	4% (6/139)	5% (7/139)	1% (2/167)
4. stopnia			
Biegunka			
ogółem	29% (40/139)	33% (46/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	19% (32/167)
3. stopnia	3% (4/139)	4% (5/139)	4% (6/167)
4. stopnia			
Zapalenie jamy ustnej			
ogółem	3% (4/139)	3% (4/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	16% (25/167)
3. stopnia	0% (0/139)	0% (0/139)	0% (0/167)
4. stopnia			
Gorączka			
ogółem	17% (23/139)	19% (26/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	14% (24/167)
3. stopnia	1% (1/139)	1% (1/139)	2% (4/167)
4. stopnia			
Zakażenie górnych dróg oddechowych			
ogółem	-	20% (28/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	11% (19/167)
3. stopnia	-	2% (3/139)	1% (1/167)
4. stopnia			
Kaszel			
ogółem	22% (31/139)	23% (32/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	11% (19/167)
3. stopnia	0% (0/139)	1% (1/139)	0% (0/167)
4. stopnia			
Obrzęki obwodowe			
ogółem	13% (18/139)	14% (19/139)	-
1.-2. stopnia	-	-	10% (16/167)
3. stopnia	0% (0/139)	0% (0/139)	1% (1/167)
4. stopnia			

3.5 Dyskusja

Z racji, tego że lenalidomid jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu MCL, a w niewielkim stopniu (2% populacji) objęty został badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową, przeprowadzono odrębnie przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora tj. terapii standardowej. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności ibrutynibu z lenalidomidem (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - temsirolimus lub terapię standardową) przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań ibrutynibu i lenalidomidu. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach ibrutynibu, jak i lenalidomidu.

Badanie SPRINT wykorzystane do porównania jakościowego ibrutinibu z lenalidomidem, jako składową terapii standardowej, obejmowało wyłącznie chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu SPRINT oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie wysokiego obciążenia guzem oraz ciężkiej choroby, które istotnie częściej pojawiały się w grupie z lenalidomidem w porównanie do grupy przyporządkowanej terapii standardowej.

Populacje badania Dreyling 2016 ibrutinibu oraz SPRINT lenalidomidu obejmowały pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor) dotyczył 93% i 90% i populacji odpowiednio przyjmującej ibrutinib i lenalidomid. W badaniu Dreyling 2016 69% chorych z grupy ibrutinibu miało odnotowany umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI. W badaniu SPRINT umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI odnotowano u 74% populacji leczonej lenalidomidem. Mediana liczby poprzednich terapii w grupach obu badań wynosiła 2. Chorobę nawrotową zarejestrowano u 74% pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu do 41% pacjentów z grupy leczonej lenalidomidem.

Ponadto, wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu lenalidomidu mogą być zaburzone ze względu na *cross-over*, który dopuszczany był u pacjentów przyjmujących terapię standardową po wystąpieniu progresji choroby.

Podsumowanie

Porównanie jakościowe ibrutynibu z lenalidomidem, stanowiącym składową terapii standardowej, wskazało na wyższą skuteczność ibrutynibu w zakresie odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie, mediany przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu z lenalidomidem, stanowiącym składową terapii standardowej, wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem neutropenii, trombocytopenii, anemii oraz zapalenia jamy ustnej. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do lenalidomidu zarejestrowano w zakresie wystąpienia biegunki oraz kaszlu.

Porównanie jakościowe wyników ma jednak wyłącznie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Blisko 10-letnia obserwacja pacjentów leczonych ibrutynibem wskazała na długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo terapii w leczeniu R/R MCL. Pacjenci przyjmujący uprzednio jedną linię leczenia oraz ci, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą na leczenie uzyskiwali najlepsze wyniki leczenia ibrutynibem. Podczas długoterminowej obserwacji nie pojawiły się także nowe sygnały w zakresie bezpieczeństwa terapii.

4 Aneks

4.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych lenalidomidu w II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla składowej komparatora)

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Medline (PubMed) na dzień 11.10.2022.

1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	3 610
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	5 422
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	419
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6 167
10.	lenalidomide [MeSH Terms]	3 343
11.	lenalidomide [tw]	5 713
12.	revlimid [tw]	139
13.	cc5013 [tw]	64
14.	„cc 5013” [tw]	58
15.	CC-5013 [tw]	58
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	5 734
17.	#9 AND #16	170
18.	#9 AND #16 Filters: Humans	152

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Embase na dzień 11.10.2022.

1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	15 220
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	13 854
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	665
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	99
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	15 392
10.	'lenalidomide'/syn	25 716
11.	'lenalidomide'/exp	24 658
12.	'revlimid'/exp	24 658
13.	'cc5013'/exp	24 658
14.	'cc 5013'/exp	24 658
15.	'CC-5013'/exp	24 658
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	25 716
17.	#9 AND #16	1 231
18.	#17 AND [embase]/lim	1 222
19.	#18 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	1 002
20.	#19 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	997
21.	#20 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	658

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Cochrane na dzień 11.10.2022.

1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	159
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	721
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	721
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	1
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	1
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	738
10.	MeSH descriptor: [lenalidomide] explode all trees	472
11.	(lenalidomide):ti,ab,kw	2 414
12.	(revlimid):ti,ab,kw	190
13.	(cc5013):ti,ab,kw	1
14.	(cc 5013):ti,ab,kw	66
15.	(CC-5013):ti,ab,kw	65
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 434
17.	#9 AND #16	86
18.	#17 in Cochrane Reviews	0
19.	#17 in Other Reviews	0
20.	#17 in Clinical Trials	86
21.	#17 in Methods Studies	11
22.	#17 in Technology Assessments	0
23.	#17 in Economic Evaluations	0

4.2 Ocena wiarygodności badania SPRINT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	SPRINT	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	Lenalidomid	Komparator: Terapia standardowa
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
	HR [95%CI] = 0,65 [0,47; 0,87] (analiza końcowa, dla mediany okresu obserwacji 41,3 mies.)	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja generowana komputerowo, z użyciem permutowanych bloków, w układzie 2:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, ze stratyfikacją ze względu na czas od diagnozy (<3 lata vs. ≥3 lata), czas od ostatniej terapii przeciwnowotworowej (<6 mies. vs. ≥6 mies.) i uprzedni przeszczep komórek macierzystych	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	T
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, pacjenci i badacze byli świadomi przydzielanej interwencji	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, dopuszczany crossover po progresji choroby potwierdzonej z grupy otrzymującej terapię standardową do grupy przyjmującej lenalidomid	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% pacjentów	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego wykonana przez niezależną zaślepioną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Pomiar punktu końcowego wykonany w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca pierwszorzędowy punkt końcowy była zaślepiona	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	x	ND

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego PFS był obiektywny, wykonany przez niezależną zaślepioną komisję. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące PFS w ocenie badacza.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.	2
Tab. 2. Długoterminowa skuteczność ibrutynibu w populacji całkowitej oraz w zależności najlepszej odpowiedzi na leczenie i od liczby wcześniejszych linii leczenia.	3
Tab. 3. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SPRINT (III fazy), dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa komparatora tj. lenalidomidu, jako składowej komparatora (tj. terapii standardowej) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.	7
Tab. 4. Skrócona ocena wiarygodności randomizowanego badania klinicznego SPRINT.	9
Tab. 5. Zestawienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z randomizowanego badania klinicznego SPRINT.	9
Tab. 6. Charakterystyka populacji randomizowanego badania klinicznego SPRINT.	10
Tab. 7. Zestawienie punktów końcowych randomizowanego badania klinicznego SPRINT.	11
Tab. 8. Zestawienie wyników skuteczności ibrutynibu z lenalidomidem, jako składową komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.	13
Tab. 9. Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutynibu z lenalidomidem, jako składową komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.	15
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Medline (PubMed) na dzień 11.10.2022.	19
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Embase na dzień 11.10.2022.	20
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanego od II linii leczenia w bazie Cochrane na dzień 11.10.2022.	21

Bibliografia

- ¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
- ² Młyńczak K, Wójcik A, Kamińska E, Golicki D, Niewada M. (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja 2020: Niemczyk-Szechowska P, Sajnog D, Wilk M, Ryś P. Kraków; aktualizacja 2022: Gawrońska A, Dudzisz A, Golicki D, Niewada M. Warszawa.
- ³ Dreyling M, Goy A, Hess G et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere* 2022; 13(6):e712. doi: 10.1097/HS9.0000000000000712.
- ⁴ Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8 ;369(6) :507-16.
- ⁵ Clinical Study Report do badania SPARK, Clinical Study Report PCI-32765MCL2001. Brak pełnotekstowej publikacji do badania SPARK.
- ⁶ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
- ⁷ Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2009;27:3822-3829.
- ⁸ Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):319-31.
- ⁹ Arcaini L, Lamy T, Walewski J et al. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma.
- ¹⁰ Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Aug;32(8):1799-1803.