

ANALIZA KLINICZNA



LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ Z WYKORZYSTANIEM ZANUBRUTYNIBU (BRUKINSA®)

Wersja 1.00



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 20 stycznia 2023 r.

W dniu 20 lutego analizę zaktualizowano w zakresie wyników wyszukiwania.

W dniu 26 maja 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OT.423.1.15.2023.2.OG, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	19
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	19
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	19
3.3. Wyszukiwanie badań.....	24
3.3.1. Strategia wyszukiwania.....	24
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	24
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	25
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	26
3.5. Ekstrakcja danych	27
3.6. Analiza statystyczna	27
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	29
4.1. Przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	29
4.2. Przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 2).....	31
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	33
5.1. Populacja uprzednio nieleczona z przeciwwskazaniami do leczenia FCR	33
5.1.1. Badania dla zanubrutynibu.....	33
5.1.2. Badania dla komparatorów	36
5.2. Populacja oporna/nawrotowa	38
5.2.1. Badania dla zanubrutynibu.....	38
5.2.2. Badania dla komparatorów	42
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ [REDAKOWANE].....	44
6.1. Wyniki badań randomizowanych	44
6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	44
6.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	49
6.1.3. Przeżycie całkowite (OS)	54
6.1.4. Jakość życia.....	56

6.1.5. Bezpieczeństwo	57
█ ██████████	64
█ ██████████	64
█ ██████████	65
6.3. Podsumowanie	66
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ ██████████	67
7.1. Wyniki badań randomizowanych	67
7.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	67
7.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	69
7.1.3. Czas do niepowodzenia terapii (TTF)	73
7.1.4. Przeżycie całkowite (OS)	74
7.1.5. Jakość życia.....	76
7.1.6. Bezpieczeństwo	77
7.2. Wyniki badań nierandomizowanych	80
7.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	80
7.2.2. Odpowiedź na leczenie (ORR).....	81
7.2.3. Bezpieczeństwo	81
█ ██████████	83
█ ██████████	84
█ ██████████	84
7.3.3. Zestawienie jakościowe	85
7.4. Podsumowanie	85
8. OPRACOWANIA WTÓRNE	86
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	87
9.1. Alerty bezpieczeństwa.....	87
9.2. Raportowane działania niepożądane.....	88
9.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	91
10. OGRANICZENIA	95
11. PODSUMOWANIE.....	97
12. DYSKUSJA	99
13. WNIOSKI	104
14. BIBLIOGRAFIA	105
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	110
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	115
A.1. Przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	115
A.2. Przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 2).....	117

ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	119
B.1.	Charakterystyka badań randomizowanych.....	119
B.1.1.	Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych.....	119
B.1.2.	Populacja pacjentów z oporną/hawrotową PBL	122
B.2.	Charakterystyka badań nierandomizowanych	125
B.3.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych.....	130
B.4.	Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych.....	136
B.5.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	136
ANEKS C.	DODATKOWE WYNIKI DO ANALIZY KLINICZNEJ	138
C.1.	Dodatkowe wyniki do zestawienia jakościowego.....	138
	[REDAKOWANE]	139
	[REDAKOWANE]	139
	[REDAKOWANE]	139
	[REDAKOWANE]	140
	[REDAKOWANE]	140
	[REDAKOWANE]	141
	[REDAKOWANE]	142
	[REDAKOWANE]	144
	[REDAKOWANE]	144
	[REDAKOWANE]	147
	[REDAKOWANE]	150
	[REDAKOWANE]	174
	[REDAKOWANE]	174
	[REDAKOWANE]	175
	[REDAKOWANE]	175
	[REDAKOWANE]	176
	[REDAKOWANE]	176
	[REDAKOWANE]	179
	[REDAKOWANE]	192
ANEKS E.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	196
ANEKS F.	BADANIA WYKLUCZONE	198
F.1.	Przeszukanie dla interwencji	198
F.2.	Dodatkowe przeszukanie dla komparatorów	203
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE KLINICZNEJ	205
G.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych	205
G.1.	Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych.....	209

G.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II	209
G.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań	212

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AKA	Akalabrutynib
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
BTKi	Inhibitor kinazy Brutona (<i>Bruton kinase inhibitor</i>)
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLB	Chlorambucyl
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (<i>Credible interval</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków

(European Medicine Agency)

ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG <i>(Eastern Cooperative Oncology Group)</i>
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>(European Society of Clinical Oncology)</i>
ESS	Efektywna wielkość próby <i>(Effective sample size)</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
HR	Hazard względny <i>(Hazard Ratio)</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
IBR	Ibrutynib
IRC	Niezależna komisja <i>(Independent Review Committee)</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention To Treat Analysis)</i>
iv	Podanie dożylnie <i>(łac. in venam)</i>
IVRS/IWRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej <i>(Interactive Voice/Web Response System)</i>
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji <i>(Matching-adjusted indirect comparison)</i>
MD	Średnia różnica <i>(Mean Difference)</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention to Treat Analysis)</i>
mTP53	Mutacja genu TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy

nd	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania (<i>Not estimable</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (<i>Nodular partial response</i>)
OB	Okres obserwacji
OBI	Obinutuzumab
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Istotność statystyczna
p.c.	Powierzchnia ciała
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
po	Podanie doustne (<i>fac. Per os</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PRI	Odpowiedź częściowa z limfocytozą (<i>Partial response with lymphocytosis</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)

RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SLR-NMA	Akronim dla przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową (<i>Systematic Literature Review with Network Meta-Analysis</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia (<i>Time to Treatment Failure</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to Next Treatment</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZAN	Zanubrutynib

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacjach zgodnych z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj.

■ Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł.

■ Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 badania kliniczne, oceniające skuteczność ZAN, w tym:

- 1 badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem (BEND+RTX) w populacji uprzednio nieleczzonej, niekwalifikującej się do schematu FCR (**SEQUOIA**),
- 1 badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN względem ibrutynibu (IBR) w populacji opornej/nawrotowej (**ALPINE**),
- 1 nierandomizowane badanie bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność ZAN u pacjentów nietolerujących ibrutynibu lub akalabrutynibu (**BGB-3111-215**).

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono 2 dokumenty opisujące wyniki porównań pośrednich metodą NMA i MAIC, dostarczone przez Zamawiającego.

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji uprzednio nieleczzonej z przeciwwskazaniami do terapii FCR

Skuteczność

W populacji wykazano przewagę ZAN nad BEND+RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - w ocenie badacza (IA): HR [95% CI] = 0,33 [0,22; 0,48],

- w ocenie niezależnej komisji (IRC): HR [95% CI] = 0,42 [0,28; 0,63], p <0,001;
- uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
 - w ocenie badacza (IA): RR [95% CI] = 1,10 [1,05; 1,16], NNT_{26,2 mies.} [95% CI] = 12 [8; 23];
 - w ocenie niezależnej komisji (IRC): RR [95% CI] = 1,11 [1,04; 1,18], NNT_{26,2 mies.} [95% CI] T = 11 [7; 26]
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w zakresie:
 - domeny funkcjonowania fizycznego po 24 tyg.: MD [95% CI] = 3,8 [0,8; 6,7], p = 0,012,
 - zmęczenia po 24 tyg.: MD [95% CI] = -4,5 [-8,9; -0,1], p = 0,047,
 - bólu po 12 tyg.: MD [95% CI] = 4,7 [0,1; 9,3], p = 0,047,
 - nudności i wymiotów po 12 tyg.: MD [95% CI] = -3,9 [-6,5; -1,3], p = 0,0035 oraz po 24 tyg.: MD [95% CI] = -4,2 [-6,8; -1,6], p = 0,0015,
 - biegunek po 24 tyg.: MD [95% CI] = -6,2 [-10,0; -2,5], p = 0,0012,
 - ogólnego wyniku po 24 tyg.: MD [95% CI] = 4,9 [0,9; 9,0], p = 0,017.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN a BEND+RTX w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR [95% CI]: 0,93 [0,52; 1,67]), przy czym dane dla OS należy traktować jeszcze jako niedojrzałe

Wyniki skuteczności w populacji chorych z del17p były porównywalne do tych obserwowanych u pacjentów bez del17p. Przeprowadzone przez autorów badania SEQUOIA analizy w podgrupach wskazują na spójność obserwowanego efektu terapeutycznego we wszystkich analizowanych podgrupach.

Bezpieczeństwo

W populacji [REDACTED], ZAN w porównaniu do BEND+RTX zmniejszał ryzyko:

- AE ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,66 [0,57; 0,76], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 4 [3; 6],
- TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,79 [0,72; 0,86], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 6 [4; 9],
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,37 [0,29; 0,47], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 3 [3; 4],
- zaprzestania terapii z powodu TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,25 [0,11; 0,58], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 12 [8; 26],
- redukcji dawki z powodu TEAE: RR [95% CI] = 0,20 [0,13; 0,33], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 4 [3; 5],
- redukcji dawki z powodu TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,17 [0,10; 0,29], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 4 [3; 5],
- ciężkich AE: RR [95% CI] = 0,74 [0,60; 0,91], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 8 [5; 24],
- ciężkich TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,33 [0,21; 0,51], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 6 [4; 8],
- AE specjalnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,58 [0,49; 0,70], NNT_{26,4 mies.} [95% CI] = 4 [3; 5].

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do BEND+RTX istotnie rzadziej raportowano poszczególne zdarzenia hematologiczne (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowe (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowe (zaparcia, nudności, wymioty). Istotnie częściej odnotowywano

natomiast stłuczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, nadciśnienie tętnicze oraz rozwój wtórnego nowotworu skóry (rak podstawnokomórkowy), przy czym w większości zdarzenia te miały charakter łagodny, a znamienne wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia odnotowano wyłącznie dla nadciśnienia tętniczego.

Populacja [REDACTED]

Skuteczność

W populacji [REDACTED], terapia z wykorzystaniem ZAN w porównaniu do IBR prowadziła do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - w ocenie badacza (IA): HR [95% CI] = 0,65 [0,49; 0,86], $p_{non-inferiority} < 0,001$, $p_{superiority} = 0,0024$,
 - w ocenie niezależnej komisji (IRC): HR [95% CI] = 0,65 [0,49; 0,86], $p_{non-inferiority} < 0,001$, $p_{superiority} = 0,0024$;
- zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR):
 - w ocenie badacza (IA): RR [95% CI] = 1,13 [1,04; 1,22], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} = 11$ [7; 33], $p_{non-inferiority} < 0,001$, $p_{superiority} = 0,0007$,
 - w ocenie niezależnej komisji (IRC): RR [95% CI] = 1,14 [1,06; 1,23], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} = 10$ [7; 22], $p_{non-inferiority} < 0,001$, $p_{superiority} = 0,0024$;
- wydłużenia czasu do niepowodzenia terapii (TTF): HR [95% CI] = 0,54 [0,41; 0,72], $p_{superiority} < 0,001$;
- poprawy ogólnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORCT-QLQ-C30 w 13. cyklu leczenia: MD [95% CI] = 3,00 [0,23; 5,77].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN a IBR w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Przeprowadzone przez autorów badania ALPINE analizy w podgrupach wskazują na spójność obserwowanego efektu terapeutycznego we wszystkich analizowanych podgrupach.

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

W populacji [REDACTED], zastosowanie ZAN w porównaniu do IBR zmniejszało ryzyko:

- TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,91 [0,84; 0,99], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 14$ [8; 89];
- zaprzestania terapii: RR [95% CI] = 0,64 [0,51; 0,80], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 7$ [5; 14],
- zaprzestania terapii z powodu AE: RR [95% CI] = 0,71 [0,52; 0,98], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 16$ [8; 201],
- SAE ogółem: RR [95% CI] = 0,84 [0,71; 0,99], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 13$ [7; 267],
- AE sercowo-naczyniowych: RR [95% CI] = 0,72 [0,55; 0,94], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 12$ [7; 61],
- zaprzestania terapii z powodu AE sercowo-naczyniowych: RR [95% CI] = 0,07 [0,01; 0,54], $NNT_{29,6 \text{ mies.}} [95\% \text{ CI}] = 25$ [16; 59].

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do IBR istotnie rzadziej odnotowywano biegunki, migotania przedsionków i skurcze mięśni, natomiast częściej zakażenia górnych dróg oddechowych.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów związanych z bezpieczeństwem zanubrutynibu.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że w populacji ██████████ ██████████, ZAN jest opcją lepszą w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do chemioimmunoterapii (BEND+RTX, CLB+RTX) oraz cechuje się porównywalną skutecznością do innych terapii celowanych (VEN+OBI, IBR, AKA). W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, terapia z wykorzystaniem ZAN w porównaniu do BEND+RTX związana jest z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz specjalnego zainteresowania, a także wybranych zdarzeń hematologicznych, ogólnoustrojowych i żołądkowo-jelitowych. Częściej jednak u pacjentów leczonych ZAN odnotowywane są stłuczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, nadciśnienie tętnicze oraz rozwój raka podstawnokomórkowego.

U pacjentów ██████████ ██████████, ZAN wykazuje przewagę w zakresie skuteczności nad chemioimmunoterapią (BEND+RTX) oraz monoterapią IBR oraz porównywalną skuteczność do innych terapii celowanych (AKA, VEN+RTX). W porównaniu z inhibitorem BTK wcześniejszej generacji (IBR), terapia ZAN związana jest z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz sercowo-naczyniowych, w tym w szczególności migotania przedsionków, co ma szczególne znaczenie w przypadku populacji chorych na PBL, będących w podeszłym wieku o podwyższonym ryzyku występowania współistniejących chorób sercowo-naczyniowych. Ponadto terapia ZAN w porównaniu do IBR związana jest z rzadszym występowaniem biegunek i skurczy mięśni, częściej natomiast odnotowywane są zakażenia górnych dróg oddechowych. Ograniczone dane pochodzące z badań jednoramiennych sugerują możliwość stosowania ZAN u pacjentów nietolerujących innych inhibitorów BTK (ACA, IBR).

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), zgodnie z poniższymi kryteriami:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing three lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja	
	[Redacted]	[Redacted]
Populacja	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja	Zanubrutyn b (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	
Komparatory	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib (IBR) • akalabrutynib (AKA) • wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI), 	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (IBR), • akalabrutyn b (AKA) • wenetoklaks z rytuksymabem (VEN+RTX),

		Definicja	
Obszar			
		<ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl z rytuksymabem (CLB+RTX) 	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks (VEN)
Punkty końcowe	Skuteczność	Punkty końcowe związane z: <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem całkowitym, • przeżyciem wolnym od progresji, • niepowodzeniem leczenia, • odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, • jakością życia 	
	Bezpieczeństwo	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem	

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Brukinsa® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej.

Pierwszą strategię (przeszukanie 1) ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (ZAN) w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą zanubrutynibu oraz przeglądów systematycznych. [REDACTED]

Drugą strategię (przeszukanie 2) zaprojektowano w celu odnalezienia dowodów naukowych dla komparatorów, dla których nie odnaleziono badań randomizowanych (tj. dla wenetoklaksu w monoterapii).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Kryteria włączenia	
Populacja		
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL 	Inna niż zdefiniowana
Komparator	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib (IBR), akalabrutynib (AKA) wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI), bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> chlorambucyl z rytuksymabem (CLB+RTX) <p>w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.</p>	Inny niż zdefiniowane
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżyciem całkowitym, przeżyciem wolnym od progresji, czasem do niepowodzenia leczenia, odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, jakością życia, bezpieczeństwem 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję którymkolwiek z komparatorów (dopuszczano możliwość włączania dodatkowych kohort z badań randomizowanych, opisywanych jako badanie jednoramienne), • Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, • Przeglądy systematyczne, • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace pogładowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady) • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu lub nieuwzględniające kluczowych badań dla zanubrutynibu.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej [REDACTED]

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Przeszukanie 1 (dla ZAN)		
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Zanubrutyn b (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL 	Inna niż zdefiniowana
Komparator	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib (IBR), akalabrutyn b (AKA), wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI), bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX), <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks (VEN) <p>w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dowodami naukowymi.</p>	Inny niż zdefiniowane
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżyciem całkowitym, przeżyciem wolnym od progresji, czasem do niepowodzenia leczenia, odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, jakością życia, bezpieczeństwem 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania randomizowane bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję którymkolwiek z komparatorów (dopuszczano możliwość włączania badań jednoramiennym u pacjentów z nietolerancją inhibitorów BTK), Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, Przeglądy systematyczne, Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace pogładowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady), Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu lub nieuwzględniające kluczowych badań dla zanubrutynibu.

Obszar	[REDAKTOWANE]	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Przeszukanie 2 (dla VEN w monoterapii)		
Populacja	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Interwencja	• Wenetoklaks w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Nie dotyczy
Komparator	Dowolny	Inny niż zdefiniowane
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z: <ul style="list-style-type: none"> • przeżyciem całkowitym, • przeżyciem wolnym od progresji, • odpowiedzią na leczenie i czasem jej trwania, • jakością życia, • bezpieczeństwem 	Inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne, w tym badania z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej, • Przeglądy systematyczne i inne opracowania wtórne, • Abstrakty lub inne materiały konferencyjne.

3.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych dla każdego ze zdefiniowanych przeszukań, przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączone operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

W przypadku głównego przeszukania (przeszukanie 1) uwzględniono następujące źródła informacji medycznej dla odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne i opracowania oparte o przegląd systematyczny literatury, np. meta-analizy):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,
 - Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Hematology Association* (EHA),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO)
 - *American Society of Hematology* (ASH),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych:
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

W przypadku dodatkowego przeszukania dla komparatorów (przeszukanie 2) wyszukiwanie ograniczono do baz informacji medycznej (MEDLINE, Embase, CENTRAL) i rejestrów badań klinicznych, ze względu na ograniczenie dotyczące włączania wyłącznie publikacji pełnotekstowych.

Pierwotne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniach 26 października 2022 r. (przeszukanie 1) i 4 listopada 2022 r. (przeszukanie 2). Ostatnie przeszukania aktualizacyjne miały miejsce w dniu 20 lutego 2023 r. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z trzech analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [6]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach (i innych źródłach), ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od wyników uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [6].

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych przeprowadzono w oparciu o skalę NICE [7]. Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wieloośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doborem próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach.

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [8].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, stan sprawności, zaburzenia cytogenetyczne),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),

- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (█) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. G.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (█).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, które uzupełniano dodatkowymi danymi pochodzącymi z raportów oraz innych źródeł (abstrakty, postery). W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych. W tabelach z wynikami każdorazowo podawano źródło danych.

3.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (█). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (█). W ramach analizy statystycznej przedstawiono zarówno wyniki porównań bezpośrednich █

█

█

PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIE

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ilorazu szans (OR, *odds ratio*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano jedynie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano bezwzględną różnicę ryzyka (RD, *risk difference*).

Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci wartości średniej lub w postaci median z dostępną w badaniach miarą rozrzutu. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub oszacowanych parametrów względnych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (CI, *confidence interval*). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Wszystkie wartości parametrów względnych

i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

[Redacted content]

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

4.1. Przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 712 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 606 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 84 prace.

Kryteria włączenia spełniły łącznie 3 badania (33 publikacje), w tym:

- 1 badanie randomizowane (RCT) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN w porównaniu do BEND+RTX w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR – **SEQUOIA** (11 publikacji),
- 1 badanie randomizowane (RCT) dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ZAN względem IBR w populacji pacjentów opornych/nawrotowych – **ALPINE** (14 publikacji),
- 1 jednoramienne, nierandomizowane badanie dla oceny skuteczności ZAN w populacji pacjentów nietolerujących inhibitorów BTK (ibrutynibu, akalabrutynib) – **BGB-3111-215** (10 publikacji).

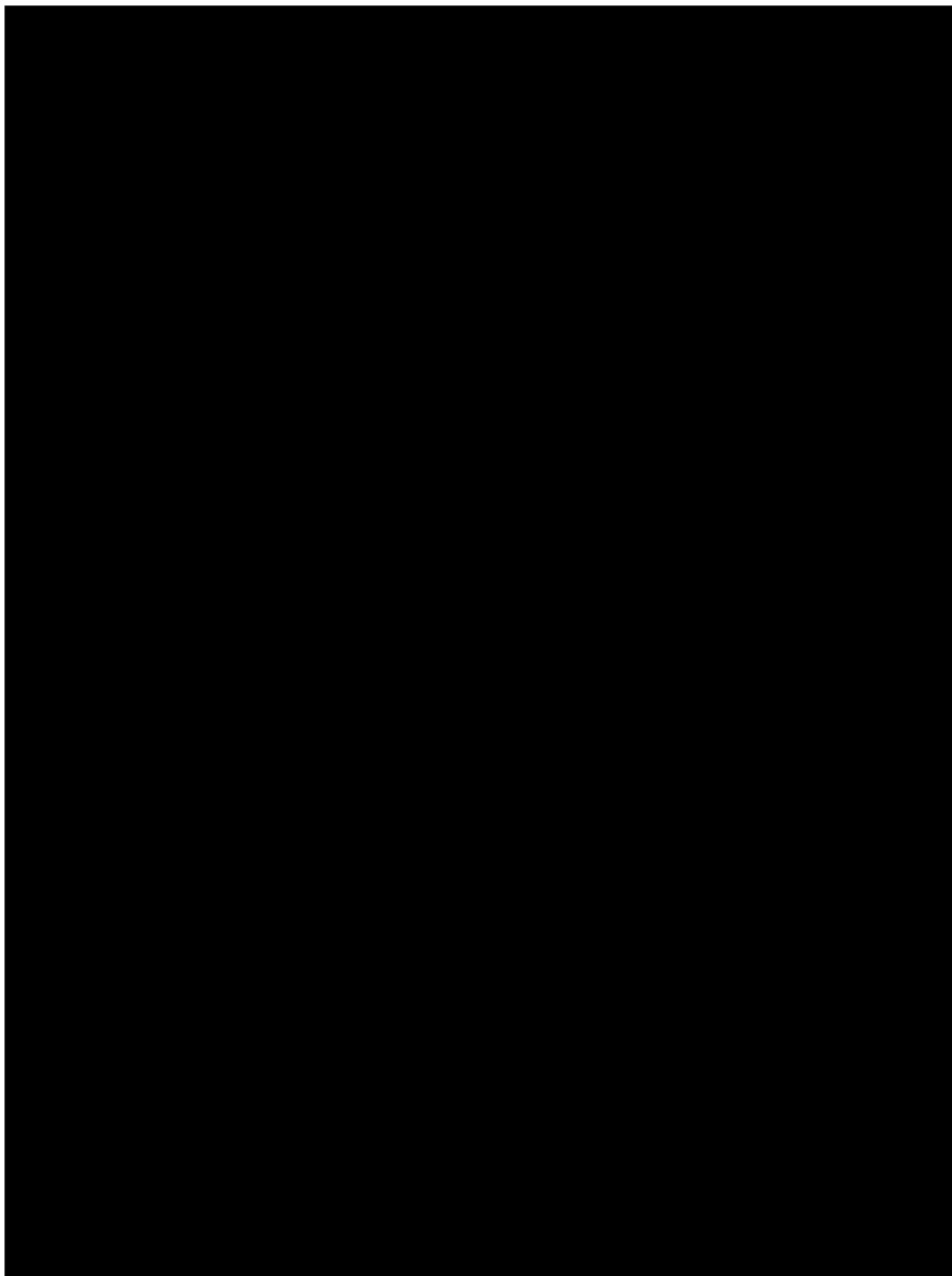
W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych, pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 4). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Rozdz. F.1).

Tabela 4.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie 1

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
SEQUOIA	Brown 2020	Abstrakt do badania SEQUOIA	[9]
	CSR 2022	Raport z badań klinicznych dla produktu leczniczego Brukinsa®	[10]
	EMA 2022	Raport EMA dla zanubrutynibu	[11]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Ghia 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[12]
	Greil 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[13]
	Kahl 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[14]
	Munir 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[15]
	Tam 2019	Abstrakt do badania SEQUOIA	[16]
	Tam 2021	Publikacja pełnotekstowa do badania SEQUOIA	[17]
	Tam 2021a	Abstrakt do badania SEQUOIA	[18]
	Tam 2022	Publikacja główna do badania SEQUOIA	[19]
	Hillmen 2022	Publikacja główna do badania ALPINE	[20]
	Brown 2022	Publikacja główna do badania ALPINE	[21]
	Brown 2022a	Abstrakt do badania ALPINE	[22]
	Brown 2022b	Abstrakt do badania ALPINE	[23]
	Hillmen 2022	Abstrakt do badania ALPINE	[24]
	Hillmen 2022a	Abstrakt do badania ALPINE	[25]
	Hillmen 2022b	Abstrakt do badania ALPINE	[26]
ALPINE	Hillmen 2021	Abstrakt do badania ALPINE	[27]
	Hillmen 2021a	Abstrakt do badania ALPINE	[28]
	Hillmen 2020	Protokół do badania ALPINE	[29]
	CSR 2021	Raport z badań klinicznych dla produktu leczniczego Brukinsa®	[30]
	CSR 2022	Raport z badań klinicznych dla produktu leczniczego Brukinsa®	[31]
	CSR 2022a	Raport z badań klinicznych dla produktu leczniczego Brukinsa®	[32]
	EMA 2022	Raport EMA dla zanubrutynibu	[11]
Badania nierandomizowane			
	Shadman 2020	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[33]
	Shadman 2021	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[34]
	Shadman 2021a	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[35]
	Shadman 2021b	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[36]
	Shadman 2021b	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[37]
BGB-3111-215	Shadman 2021	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[38]
	Shadman 2022	Publikacja główna do badania BGB-3111-215	[39]
	Shadman 2022	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[40]
	Shadman 2022	Abstrakt do badania BGB-3111-215	[41]
	EMA 2022	Raport EMA dla zanubrutynibu	[11]



4.2. Przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 2)

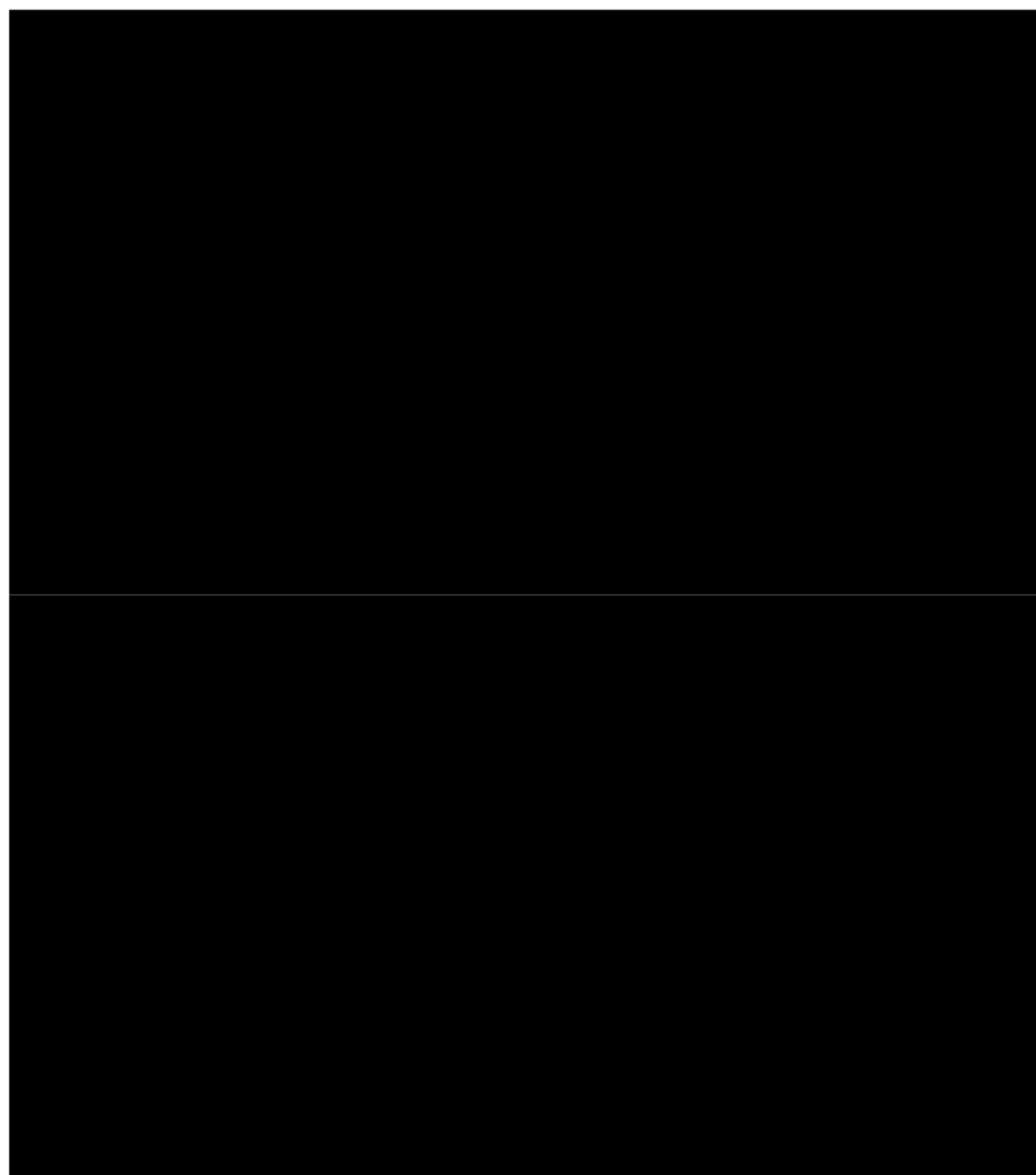
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2 881 pozycji bibliograficznych dla przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie dowodów naukowych dla wenetoklaksu w populacji odpornej/nawrotowej PBL po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem lub w przypadku jego nietolerancji. Po usunięciu duplikatów pozostały 2 122 pozycje.

Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 12 pozycji, z czego kryteria włączenia spełniło jedno, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy – **Jones 2018**, opisane w 2 publikacjach (Tabela 5).

Poniżej zamieszczono schemat PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (**Błąd! Nie można odnaleźć źródeł odwołań.**). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. F.2).

Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej – dodatkowe przeszukanie dla komparatorów – przeszukanie 3

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Jones 2018	Jones 2018	Publikacja główna do badania Jones 2018	[42]
	NCT01010061	Raport do badania Jones 2018	[43]



5. Charakterystyka badań

5.1.1. Badania dla zanubrutynibu

SEQUOIA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 1 międzynarodową, wieloośrodkową, niezaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT) – SEQUOIA, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL/SLL, u których stwierdzono przeciwwskazania do leczenia schematem FCR, ze względu na wiek ≥ 65 lat, obecność chorób współistniejących (CIRS > 6 , klirens kreatyniny < 70 ml/min) i/lub ciężkie lub nawracające infekcje.

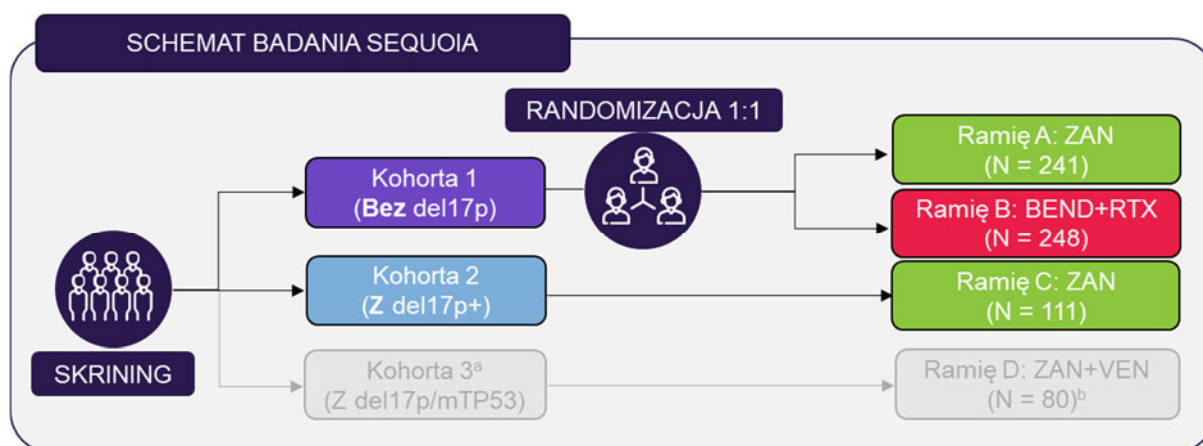
Badanie SEQUOIA składało się z trzech odrębnych kohort, wyróżnionych ze względu na obecność delecji 17p (del17p). Do kohorty 1 kwalifikowano pacjentów bez del17p, do kohorty 2 – chorych z potwierdzoną obecnością del17p, natomiast do kohorty 3 włączano uczestników z del17p i/lub mutacją genu TP53. Zrekrutowanych do kohorty 1 uczestników przydzielono losowo do jednej z dwóch grup terapeutycznych, tj. zanubrutynibu (ZAN) lub bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND+RTX). W kohortach 2 i 3 nie zastosowano ramion kontrolnych, co uzasadniono aktualnymi zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, zgodnie z którymi chemioimmunoterapia (jak np. BEND+RTX) u pacjentów z del17p/mTP53, nie jest rekomendowana. W związku z powyższym wszyscy pacjenci z kohorty 2 otrzymywali zanubrutynib, natomiast w ramach kohorty 3 podawano skojarzenie zanubrutynibu z wenetoklaksem (ZAN+VEN). Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej oraz brak rejestracji ZAN w terapii skojarzonej, charakterystyka oraz wyniki dla kohorty 3 zostały pominięte w dalszej części dokumentu (Rysunek 1).

Randomizacja w kohorcie 1 została przeprowadzona metodą sekwencyjnych, permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na wiek (< 65 lat vs ≥ 65 lat), stopień zaawansowania klinicznego w skali Binet (A/B vs C), status mutacyjny IGHV (zmutowany vs niezmutowany) oraz region geograficzny (Ameryka Pn. vs Europa vs Azja/region Pacyfiku). Pacjentów alokowano do grup za pośrednictwem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, *interactive web response system*), zapewniającego utajnienie kodu randomizacji aż do zakończenia procesu przydziału uczestników do grup. W trakcie trwania badania, uczestnicy i personel medyczny byli świadomi rodzaju otrzymywanej terapii, a zaślepieniu podlegała jedynie ocena progresji i odpowiedzi na leczenie przez niezależną

komisję (IRC, *independent review committee*). W ramach kohorty 1 testowano hipotezę przewagi (*superiority*) zanubrutynibu nad bendamustyną z rytuksymabem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) w kohorcie 1 w ocenie niezależnej komisji, drugorzędowo analizowano natomiast PFS w ocenie badacza, odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR), przeżycie całkowite (OS) i jakość życia dla kohorty 1, farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo (wg klasyfikacji *iwCLL Toxicity Grade* dla toksyczności hematologicznej oraz CTCAE ver. 4.03). Do eksploracyjnych punktów końcowych należały OS i jakość życia dla kohorty 2, zużycie zasobów medycznych, PFS po pierwszej progresji oraz biomarkery progresji i nawrotu. Skuteczność w kohorcie 1 analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT, *intention-to-treat*), a dodatkowo przeprowadzano również szereg analiz wrażliwości, w tym m.in. analizę u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie doszło u nich do znaczącego naruszenia protokołu (PP, *per protocol analysis set*). W kohorcie 2, skuteczność analizowano w populacji PP, natomiast analiza bezpieczeństwa dla obydwu kohort została przeprowadzona u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, w grupach zgodnych z jego rodzajem (SAS, *safety analysis set*). Sponsorem badania była firma BeiGene.

Rysunek 1.
Schemat badania SEQUOIA



- a) Rekrutacja do kohorty 3 rozpoczęła się po zakończeniu rekrutacji do ramienia C.
b) Planowana liczebność próby.

Do kohorty 1 łącznie zakwalifikowano 479 pacjentów (ZAN: 241, BEND+RTX: 238) bez del17p, natomiast do kohorty 2 – 111 chorych z del17p. [REDAKTOWANE], ze względu na możliwość udziału w badaniu pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL), przy czym pacjenci z PBL stanowili znaczącą większość włączonych uczestników (90–92%). Mediana wieku chorych wynosiła 70 lat dla wszystkich ramion, a pacjenci w wieku ≥ 65 lat stanowili 81–86% badanych. Większość chorych cechowała się również dobrym i bardzo dobrym stanem sprawności ogólnej wg ECOG, tj. 0 i 1 (87–94%) oraz niskim lub umiarkowanym zaawansowaniem klinicznym PBL wg skali Binet (65–71%). Charakterystyki wyjściowe pacjentów w kohorcie 1 były dobrze zbalansowane pomiędzy ramionami (Tabela 6).

Tabela 6.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SEQUOIA

Kohorta	Ramię	N	Wiek w latach		Stan sprawności ECOG [%]			PBL [%]	Binet [%]		Zaburzenia cytogenetyczne [%]			
			Mediana	≥65 [%]	0	1	2		A/B	C	Del17p	Del11q	mTP5 ₃	umiGHV
1	ZAN	241	70	81	46	48	6	92	71	29	1 ^a	18	6	53
	BEND+RTX	238	70	81	42	49	8	92	71	29	0	19	6	52
2	ZAN	111	70	86	40	48	13	90	65	35	99 ^b	33	43	60

a) Dwóch pacjentów z del17p zostało błędnie przydzielonych do kohorty pacjentów bez del17p. Pacjenci ci są włączeni do analizy ITT.

b) Jeden pacjent bez del17p został błędnie przypisany do kohorty pacjentów z del17p. Pacjent ten został wykluczony z analizy skuteczności dla ww. kohorty.

W grupie interwencji, niezależnie od rodzaju kohorty, stosowano zanubrutynib w dawce 160 mg, doustnie, 2 razy na dobę (łącznie 320 mg/dobę) do stwierdzenia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku kohorty 1, schemat terapeutyczny w ramieniu kontrolnym obejmował podawanie bendamustyny w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1–2 każdego cyklu oraz rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. dzień przed lub w dniu rozpoczęcia pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego kolejnego cyklu. Leczenie schematem BEND+RTX kontynuowano łącznie przez 6 cykli, trwających po 28 dni (Rysunek 2). W przypadku potwierdzonej centralnie progresji u pacjentów z grupy BEND+RTX (ocena progresji przez niezależną komisję oraz spełnienie wymagań dla oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych), protokół badania dopuszczał zmianę leczenia na ZAN (*cross-over*).

Mediana dla najdłuższego opublikowanego dotychczas okresu leczenia ZAN wynosiła 26,1 mies. w kohorcie 1 oraz 30,0 mies. w kohorcie 2 oraz ~5,5 mies. w grupie BEND+RTX. Data odcięcia głównej analizy statystycznej dla badania SEQUOIA pochodzi z 7 maja 2021 r. (mediana okresu obserwacji: 26,2 mies. w kohorcie 1 oraz 30,5 mies. w kohorcie 2).

W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie odstępstw od stosowanych interwencji, co związane było z dużą nierównowagą w zakresie stosowanych kointerwencji pomiędzy ramionami w kohorcie 1 (Tabela 7).

¹ Analiza dodatkowa (niezaplanowana w protokole badania), przeprowadzona w trakcie trwania badania na życzenie (najczęściej przeprowadzana na życzenie agencji regulatorowych).

Rysunek 2. Schemat leczenia w badaniu SEQUOIA

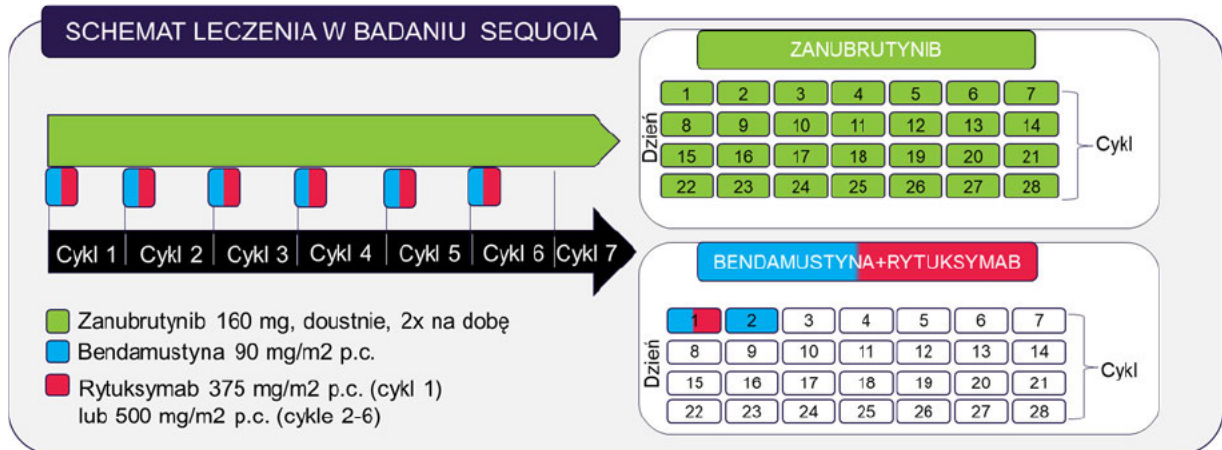


Tabela 7. Skrócona ocena ryzyka błędów systematycznych w badaniu SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB2

Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędów
Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia

5.1.2. Badania dla komparatorów

[Redacted content]

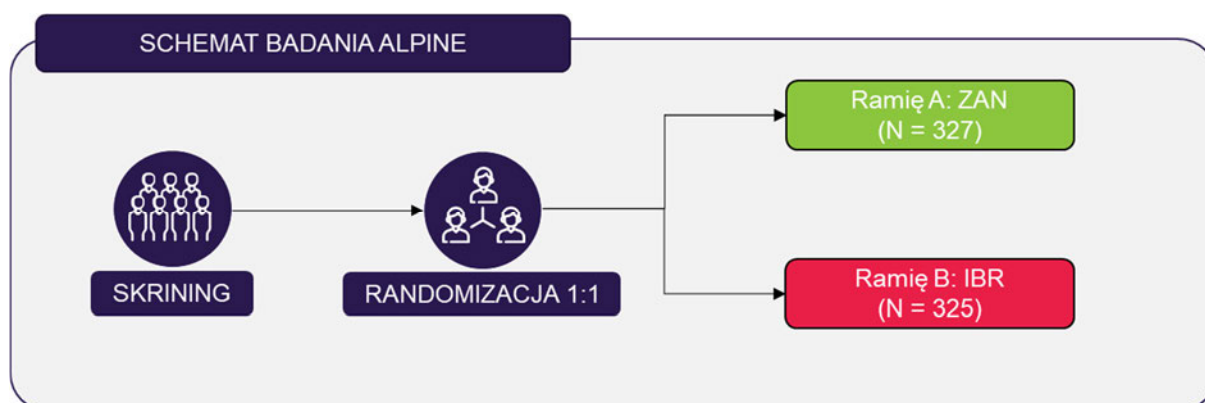
[Redacted content]

5.2.1. Badania dla zanubrutynibu

ALPINE

W wyniku przeszukania systematycznego, odnaleziono 1 międzynarodowe, wielośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy III (podtyp II wg AOTMiT) – ALPINE, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem u pacjentów z oporną/nawrotową PBL (Rysunek 3). Do badania kwalifikowano pacjentów po co najmniej jednej uprzedniej linii leczenia, przy czym wcześniejsza terapia jakimkolwiek inhibitorem kinazy Brutona stanowiła kryterium wykluczenia.

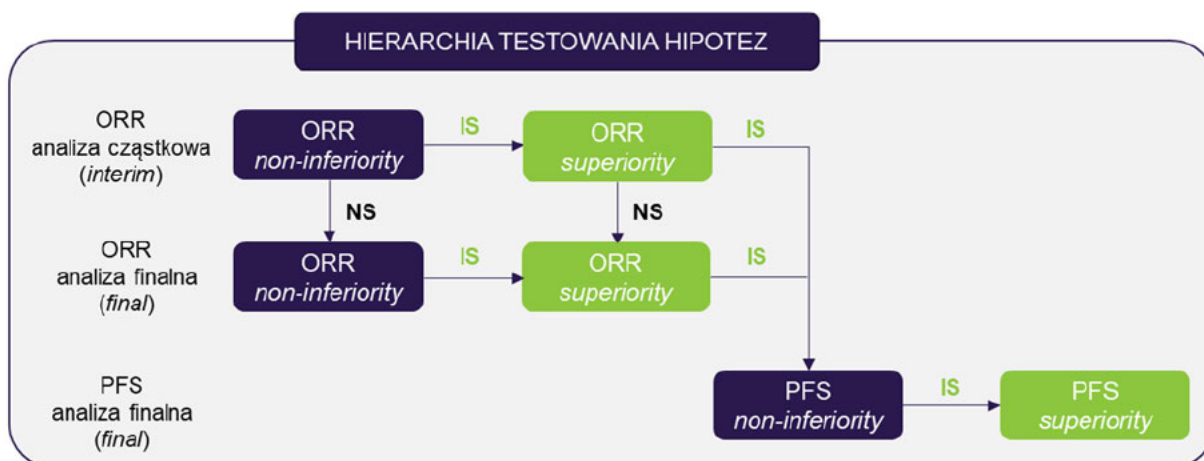
Rysunek 3.
Schemat badania ALPINE



Randomizację w badaniu ALPINE przeprowadzono metodą permutowanych bloków, ze stratyfikacją ze względu na wiek (<65 vs ≥65 lat), region geograficzny (Chiny vs reszta świata), status oporności na poprzednią linię leczenia i obecność del17p. Alokacja pacjentów do grup zapewniała utajnienie kodu randomizacji, dzięki zastosowaniu systemu interaktywnej odpowiedzi (IRT). Badanie ALPINE było prowadzone metodą otwartej próby, przy czym punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie, poza niezaślepieniem badaczem, oceniała również niezależna, zaślepiona komisja (IRC). W badaniu w pierwszej kolejności testowano hipotezę *non-inferiority* dla porównania zanubrutynibu z ibrutynibem, a w przypadku jej potwierdzenia – hipotezę *superiority*, zgodnie z opisaną w protokole hierarchią testowania (Rysunek 4). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ORR w ocenie badacza oraz ORR w ocenie niezależnej komisji (dla USA). Drugorzędowo analizowano przeżycie wolne od progresji (PFS), czas trwania odpowiedzi (DoR), czas do niepowodzenia terapii (TTF), jakość życia, częstość migotania/trzepotania przedsionków oraz bezpieczeństwo (według kryteriów CTCAE ver. 4.03 oraz iwCLL 2008 dla toksyczności hematologicznej). Punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia analizowano w populacji ITT, a dodatkowo przeprowadzano również analizy wrażliwości,

w tym m.in. analizę PP – u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i bez znaczących naruszeń protokołu. Bezpieczeństwo analizowano w grupach zgodnych rodzajem zastosowanego leczenia, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę terapii (SAS). Badanie sfinansowała firma BeiGene.

Rysunek 4.
Hierarchia testowania hipotez w badaniu ALPINE



IS – wynik istotny statystycznie; NS – wynik nieistotny statystycznie

Łącznie w badaniu uczestniczyło 652 pacjentów, z czego 327 zostało zrandomizowanych do grupy zanubrutynibu, natomiast 325 otrzymało ibrutinib. Charakterystyki wyjściowe pacjentów pomiędzy ramionami były porównywalne. Mediana wieku chorych wynosiła 67 lat w grupie ZAN oraz 68 lat w grupie IBR, a pacjenci w wieku ≥ 65 lat stanowili większość uczestników badania (58–61%). Większość chorych cechowała się dobrym i umiarkowanym stanem sprawności ogólnej wg ECOG (61–62%) i niskim lub umiarkowanym stanem zaawansowania klinicznego PBL wg skali Binet (56–58%). Delecja 17p występowała u ok. 15% chorych, natomiast del11q i niezmutowany status IGHV – odpowiednio u ok. 28% i 74% chorych. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1 w obydwu grupach. Większość chorych stosowała uprzednio 1 lub 2 linie leczenia systemowego, a odsetek pacjentów poddanych więcej niż 3 liniom leczenia nie przekroczył 10% (Tabela 8). W ramach wcześniejszych terapii stosowano przede wszystkim chemioimmunoterapię (76–80%), w tym przeciwciała anti-CD20 (83–84%), leki alkilujące (79–84%), analogi puryn (52–54%) i bendamustynę (26–29%). Pojedynczy pacjenci byli w przeszłości leczeni inhibitorami PI3K lub SYK (3–6%), lub antagonistami BCL2 (2%).

Tabela 8.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ALPINE

Ramie	N	Wiek w latach		Stan sprawności ECOG [%]		Wcześniejsze linie leczenia [%]			Binet [%]		Zaburzenia cytogenetyczne [%]		
		Mediana	≥ 65 [%]	0	1-2	Mediana	Max	>3 [%]	A/B	C	Del17p	Del11q	umiGHV
ZAN	327	67	61	39	61	1	6	7	56	44	14	28	73
IBR	325	68	58	38	62	1	12	9	58	42	15	27	74

W grupie interwencji stosowano zanubrutynib w dawce 160 mg, 2 razy na dobę (łącznie: 320 mg/dobę), natomiast w grupie kontrolnej – ibrutynib w dawce 420 mg, 1 raz na dobę. W obydwu grupach terapie podawano doustnie, a leczenie kontynuowano aż do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Do chwili obecnej opublikowano wyniki 3 analiz, tj.:

- planowanej analizy cząstkowej dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów (data odcięcia danych: 31.12.2020 r.) z medianą okresu obserwacji 15,3 mies. (13,5 mies. dla populacji ITT),
- analizy finalnej dla ORR (data odcięcia danych: 01.12. 2021 r.) z medianą okresu obserwacji ok. 24 mies. oraz
- analizy finalnej dla PFS (data odcięcia danych: 08.08.2022 r.) z medianą okresu obserwacji 29,6 mies.

Mediana okresu leczenia dla najdłuższego okresu obserwacji wynosiła 28,4 mies. dla zanubrutynibu oraz 24,3 mies. dla ibrutynibu.

W ocenie ryzyka błędu systematycznego (RoB2) zidentyfikowano pewne zastrzeżenia przy pomiarze punktu końcowego, które wynikały z braku zaślepienia badacza, oceniającego odpowiedź na leczenie jako I-rzędowego punktu końcowego (Tabela 9).

Tabela 9.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ALPINE na podstawie narzędzia RoB2

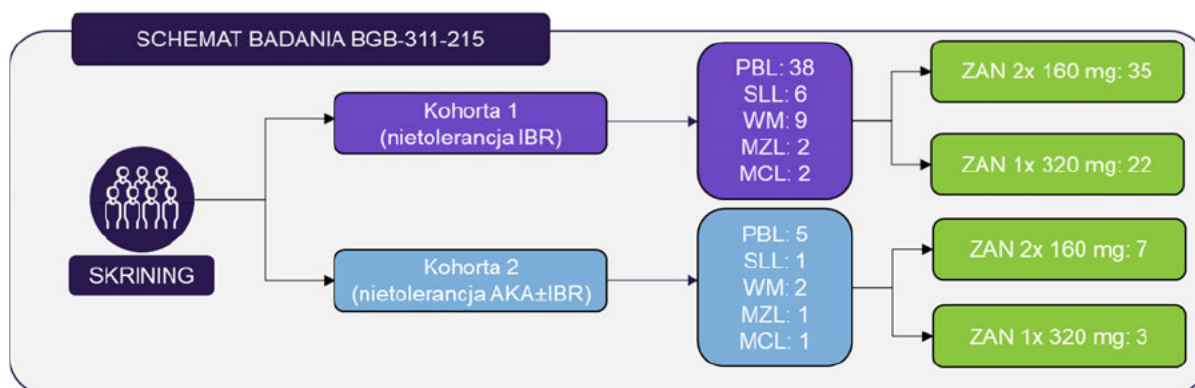
Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólne ryzyko błędu
Proces randomizacji	Odstępstwa od interwencji	Brakujące dane	Pomiar punktu końcowego	Selekcja wyniku	
Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Pewne zastrzeżenia

BGB-3111-215

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 1 wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne fazy II (podtyp IID wg AOTMiT) z trwającą rekrutacją – BGB-3111-215, którego celem jest ocena bezpieczeństwa oraz aktywności zanubrutynibu u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi nowotworami B-komórkowymi, u których doszło do nietolerancji ibrutynibu i/lub akalabrutynibu. Badanie to prowadzone jest [REDAKTOWANE], gdyż kwalifikują się do niego pacjenci nie tylko z PBL/SLL, ale również z makroglobulinemią Waldenströma, chłoniakiem z komórek płaszczka oraz chłoniakiem ze strefy brzeżnej. Należy jednak zauważyć, iż na chwilę obecną jest to jedyne opublikowane badanie, dostarczające dowodów potwierdzających zasadność stosowania zanubrutynibu u pacjentów nietolerujących ibrutynibu oraz akalabrutynibu, wobec powyższego zostało ono włączone do niniejszej analizy klinicznej. Jednakże z uwagi na zakres raportu HTA, w opisie wyników, uwzględniono jedynie dane dla pacjentów z PBL oraz SLL, jeżeli były one podawane łącznie dla tych dwóch chorób.

Badanie BGB-3111-315 zaprojektowano jako składające się z dwóch kohort, tj. kohorty 1 dla pacjentów ze stwierdzoną nietolerancją ibrutynibu oraz kohorty 2 – dla chorych nietolerujących akalabrutynibu lub akalabrutynibu z ibrutynibem. Do chwili obecnej włączono 67 pacjentów, w tym 57 chorych do kohorty 1 oraz 10 chorych do kohorty 2, a pacjenci z PBL stanowili odpowiednio 67% i 50% uczestników poszczególnych kohort. W kohorcie 1 mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat, a w kohorcie 2 – 74 lata. Bardzo dobry stan sprawności ogólnej wg ECOG cechował 58% pacjentów kohorty 1 i 40% – kohorty 2. Spośród pacjentów z PBL/SLL odpowiednio 9% i 17% miało potwierdzoną obecność del17p, 18% i 17% – del11q, a 18% i 33% – niezmutowany status IGHV (Tabela 10). Mediana czas trwania terapii poprzednim inhibitorem BTK wynosiła 10,6 mies. w kohorcie 1 oraz 3,3 mies. w kohorcie 2.

Rysunek 5. Schemat badania BGB-311-215



WM - makroglobulinemią Waldenströma, MCL – chłoniak z komórek płaszczka (*mantle cell lymphoma*); MZL – chłoniak ze strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*).

Tabela 10. Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu BGB-3111-215

Kohorta	N	Mediana wieku [lata]	ECOG 0 [%]	Wskazanie [%]			Wcześniejsze linie leczenia [%]		Binet [%]		Zaburzenia cytogenetyczne [%] ^a			Ch. węzłowa ≥5 cm [%]
				PBL	SLL	Inne	Mediana	Max	A/B	C	Del17p	Del11q	umiGHV	
1 (post-IBR)	57	71	58	67	11	22	1	3	58	9	9	18	18	14
2 (post-AKA)	10	74	40	50	10	40	1	3	14	0	17	17	33	10

a) Dla N=44 (PBL/SLL).

Uczestnicy w obydwu kohortach otrzymywali doustnie zanubrutynib, przy czym schemat dawkowania był ustalany indywidualnie przez badacza i pacjenta (160 mg dwa razy dziennie – 63% lub 320 mg raz dziennie – 37%). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania były nawroty i zmiana nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu, natomiast drugorzędowo oceniano ORR i DoR oraz kontrolę choroby (DCR, *disease control rate*), PFS oraz jakość życia. Bezpieczeństwo terapii oceniano wg kryteriów CTCAE ver. 5.0. Opis statystyczny dla wszystkich ww. punktów końcowych przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę zanubrutynibu (analiza SAS). Do chwili obecnej opublikowano wyniki dla 6 analiz cząstkowych, przy czym dla najdłuższej dostępnej analizy dla obydwu kohort (analiza V),

mediana okresu leczenia wynosiła 11,6 mies. w kohorcie 1 i 9,8 mies. w kohorcie 2, natomiast mediana okresu obserwacji – 12 mies. Należy jednak podkreślić, iż dostępność wyników dla poszczególnych analiz cząstkowych dla subpopulacji PBL była ograniczona i większości dotyczyła krótkich okresów obserwacji (3–4 mies.)

Wiarygodność badania BGB-3111-215 w skali NICE oceniono wysoko, przyznając 7 na 8 punktów. Ocenę wiarygodności obniżono, ze względu na brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Sponsorem badania była firma Beigene.

5.2.2. Badania dla komparatorów

JONES 2018

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie kliniczne fazy II (podtyp IID wg AOTMiT) – Jones 2018, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL po leczeniu ibrutynibem, potencjalnie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z omówionym powyżej badaniem BGB-3111-215, w którym uczestniczyli pacjenci z nietolerancją ibrutynibu. Należy jednak wskazać, iż populacje obydwu badań są odmienne, ze względu na fakt, iż w badaniu BGB-3111-215 uczestniczyli w pacjenci z nietolerancją inhibitorów BTK, natomiast w badaniu Jones 2018 kluczowym kryterium kwalifikacji była progresja PBL w trakcie lub po zakończeniu leczenia ibrutynibem.

W badaniu Jones 2018 uczestniczyło 91 pacjentów po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem, z czego 43 pacjentów przydzielono do tzw. kohorty głównej (*main cohort*), natomiast 48 – do tzw. kohorty poszerzonej (*expansion cohort*). Choć uczestnicy badania Jones 2018 byli nieco młodszy w porównaniu z pacjentami z badania BGB-3111-215 (mediana wieku: 66 vs 71 lat), jednak ich charakterystyka wyjściowa wskazuje na większe obciążenie stanu zdrowia w zakresie sprawności ogólnej (ECOG=0: 32% vs 58%), obecności del17p (47% vs 9%) i niezmutowanego statusu IGHV (75% vs 18%) oraz choroby węzłowej (40% vs 14%) (Tabela 13). Chorzy z badania Jones 2018 mieli za sobą również więcej linii leczenia niż uczestnicy badania BGB-3111-215 (mediana linii leczenia: 4 vs 1). Mediana czasu trwania poprzedniej terapii ibrutynibem również była dłuższa w badaniu Jones 2018 niż BGB-3111-215 (20,0 vs 10,6 mies.).

Tabela 11.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Jones 2018

Kohorta	N	Mediana wieku [lata]	ECOG 0 [%]	Wskazanie [%]			Wcześniejsze linie leczenia [%]		Binet [%]		Zaburzenia cytogenetyczne [%] ^a			Ch. węzłowa ≥5 cm [%]
				PBL	SLL	Inne	Mediana	Max	A/B	C	Del17p	Del11q	umIGHV	
1 (główna)	43	66	30	100	0	0	5	12	-	-	49	30	86	35
2 (poszerzona)	48	65	33	100	0	0	4	15	-	-	40	33	66	44
Ogółem	91	66	32	100	0	0	4	15	-	-	47	33	75	40

Leczenie w badaniu Jones 2018 obejmowało doustną terapię wenetoklaksem w dawce 400 mg na dobę. Przed osiągnięciem dawki docelowej 400 mg/dobę stosowano 5-tyg. schemat miareczkowania dawki, począwszy od dawki inicjującej 20 mg/dobę. W przypadku pacjentów z kohorty rozszerzonej, u pacjentów z wysokim obciążeniem guzem i klinicznymi oznakami szybkiej progresji dopuszczano skrócenie okresu miareczkowania do 3 tyg., natomiast u chorych bez odpowiedzi na leczenie do 12 tyg. – zwiększenie dawki docelowej do 600 mg/dobę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania Jones 2018 była ORR w ocenie badacza po 24 tyg. terapii w kohorcie głównej i po 36 tyg. – w kohorcie rozszerzonej. Ponadto drugorzędowo oceniano DoR, PFS, OS, czas do progresji i bezpieczeństwo wg kryteriów CTCEAE ver. 4.0. Opis statystyczny wyników skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji PP (*per protocol*), tj. u wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę wenetoklaksu. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14 mies., w tym 19 mies. dla kohorty głównej i 12 mies. – dla kohorty poszerzonej.

Badanie Jones 2018 uzyskało maksymalną ocenę wiarygodności w skali NICE (8/8 pkt). Sponsorem badania była firma Abbvie/Genetech.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. Wyniki badań randomizowanych

6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów stosujących ZAN w porównaniu z BEND+RTX (Tabela 12), zarówno w ocenie niezależnej komisji (IRC, Wykres 1), jak i badacza (IA, Wykres 2). W przypadku pacjentów stosujących ZAN, mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 33,7 mies. w ocenie niezależnej komisji i 39,2 mies. w ocenie badacza.

Odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych również były numerycznie wyższe dla ZAN w porównaniu z BEND+RTX (Tabela 13). Dla 3-letniego okresu obserwacji, estymowany odsetek przeżyć wolnych od progresji dla terapii ZAN wynosił ponad 80% i był około 2-krotnie wyższy niż w ramieniu BEND+RTX, co jest różnicą znamioną klinicznie.

Wyniki przeprowadzonych przez autorów badania analiz wrażliwości były spójne z analizą główną i potwierdzają przewagę ZAN nad BEND+RTX w zakresie wydłużania PFS. Z kolei analizy w podgrupach wskazują na utrzymywanie się korzystnego efektu leczenia ZAN ($HR < 1$) w niemal wszystkich subpopulacjach. Wyjątek pod tym względem stanowiła jedynie podgrupa chorych z obecnością mutacji TP53 (mTP53), gdzie nie uzyskano istotności statystycznej, co najpewniej spowodowane było małą liczebnością próby (15 vs 13) (Rysunek 6).

Tabela 12.
Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)								
PFS	Analiza I / 07.05.2021	241	bd	238	bd	0,42 [0,27; 0,66]	0,00011	[19]
		241	NE [NE; NE]	238	33,7 [28,4; 33,7]	0,42 [0,27; 0,66]	<0,001	[11]
	Analiza II / 07.03.2022	241	NE [NE; NE]	238	39,2 [33,7; NE]	0,33 [0,22; 0,48]	bd	[11]
Ocena niezależnej komisji (IRC)o								
PFS	Analiza I / 07.05.2021	241	NR [NE; NE]	238	NR [28,1; NE]	0,42 [0,28; 0,63]^b	<0,0001	[10, 19]
		241	NR [NE; NE]	238	33,7 [28,1; NE]	0,42 [0,28; 0,63]^c	<0,0001	[11]

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości były spójne z analizą główną. HR [95% CI] dla analizy bez stratyfikacji: 0,41 [0,28; 0,62]; dla analizy, w której rozpoczęcie terapii przeciwnowotworowej traktowane było jako zdarzenie progresji: 0,40 [0,27; 0,60]; dla analizy, w której rozpoczęcie terapii przeciwnowotworowej nie traktowano jako zdarzenie progresji i nie cenzorowano: 0,42 [0,28; 0,63]; dla analizy, w której nie cenzorowano zdarzeń progresji natychmiast po dwóch lub więcej opuszczonych ocenach odpowiedzi na leczenie: 0,45 [0,31; 0,67].

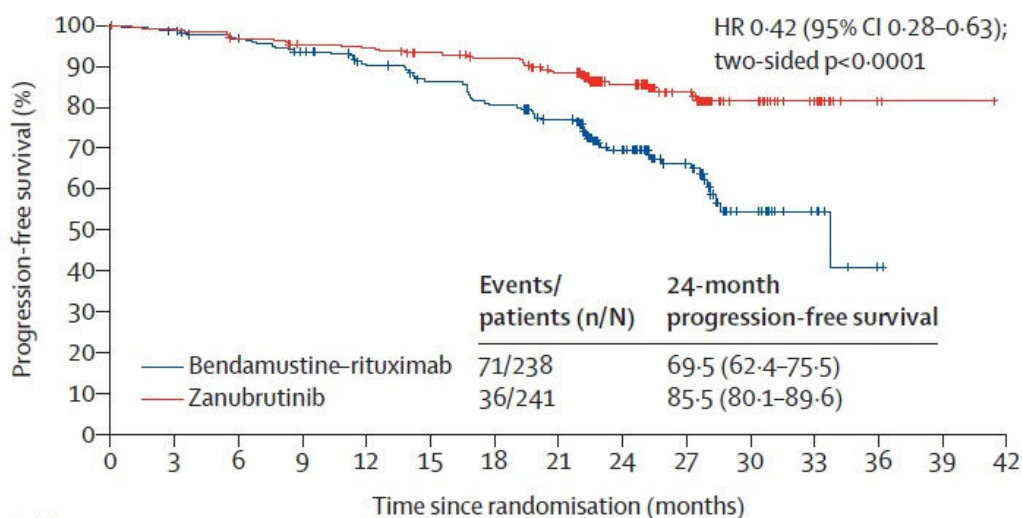
c) Wyniki analizy *per protocol*: 0,43 [0,29; 0,64], p < 0,001.

Tabela 13.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)						
PFS	Analiza I / 07.05.2021	12	95,8 [92,4; 97,7]	91,2 [86,6; 94,3]	bd	[11]
		24	87,7 [82,1; 91,6]	76,5 [69,6; 82,1]	bd	[19]
		36	84,5 [77,8; 89,3]	0,0 (NE; NE)	bd	[11]
	Analiza II / 07.03.2022	12	95,8 [92,4; 97,7]	91,2 [86,6; 94,3]	bd	[11]
		24	89,0 [84,3; 92,4]	78,3 [72,1; 83,3]	bd	[11]
		36	83,6 [77,4; 88,2]	55,1 [46,7; 62,8]	bd	[11]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
PFS	Analiza I / 07.05.2021	12	94,5 [90,8; 96,8]	90,2 [85,4; 93,5]	bd	[11]
		18	91,9 [87,7; 94,8]	80,5 [74,4; 85,2]	bd	[11]
		24	85,5 [80,1; 89,6]	69,5 [62,4; 75,5]	bd	[11]
		30	81,5 [74,6; 86,6]	54,4 [43,8; 63,9]	bd	[11]
		36	81,5 [74,6; 86,6]	40,8 [17,5; 63,1]	bd	[11]

a) Wartości estymowane.

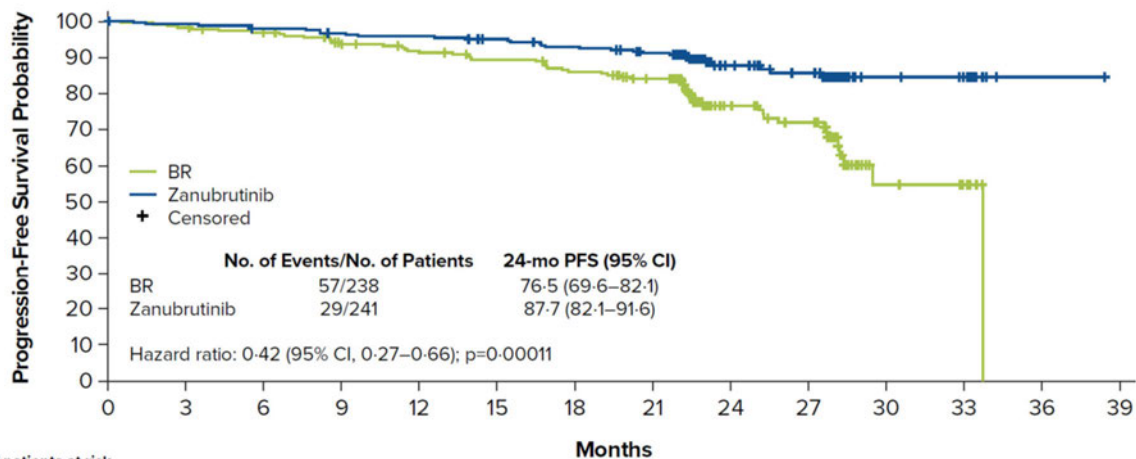
Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Number at risk	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1	0	..
(number censored)	(0)	(17)	(21)	(24)	(30)	(33)	(33)	(40)	(89)	(121)	(148)	(160)	(166)	(167)	..
Zanubrutinib	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2	1	0
	(0)	(2)	(3)	(6)	(6)	(11)	(14)	(19)	(86)	(128)	(174)	(188)	(203)	(205)	(205)

Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

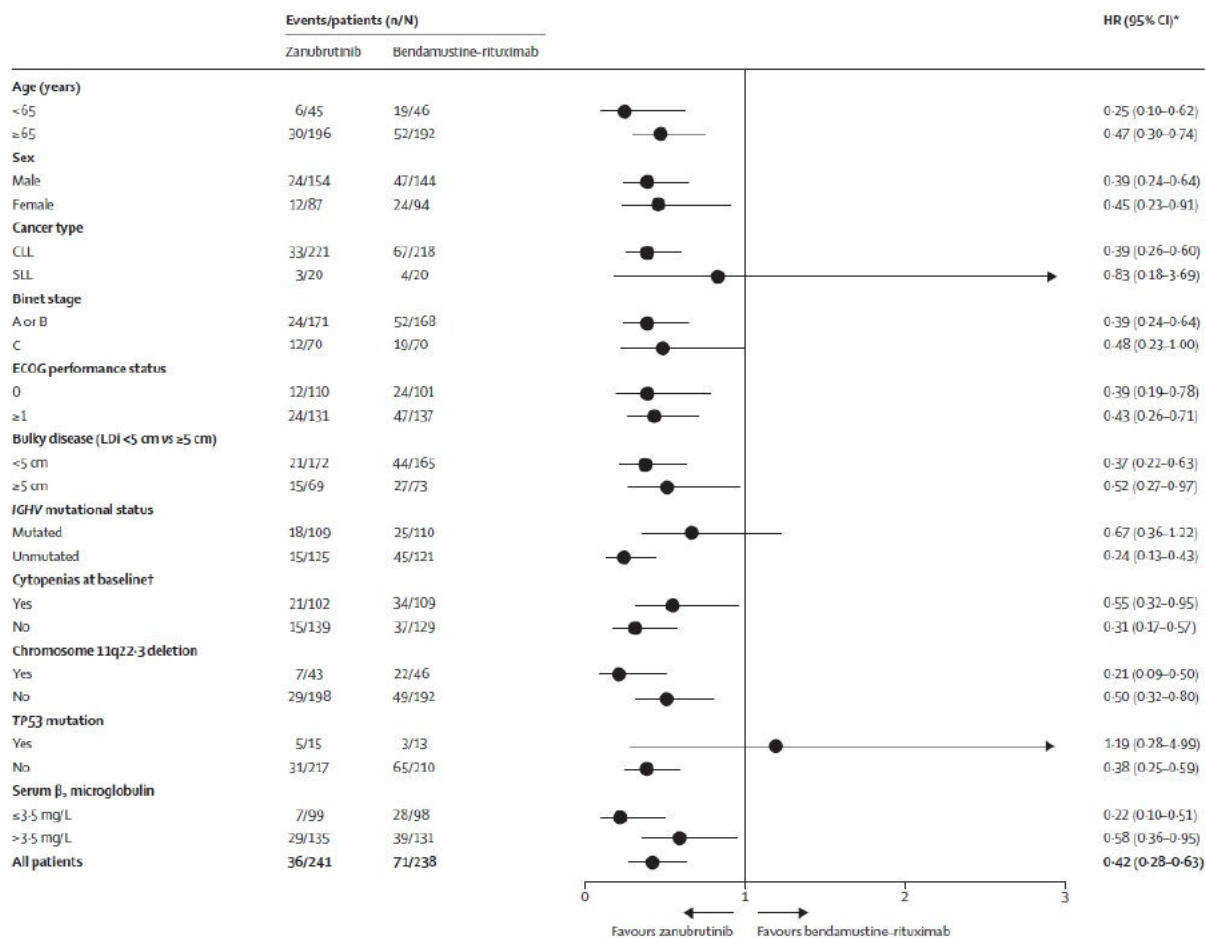
Wykres 2.
Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
No. of patients at risk	238	218	212	201	192	186	178	166	71	60	10	7	0	0
(numbered censored)	(0)	(16)	(19)	(24)	(27)	(29)	(30)	(38)	(122)	(129)	(172)	(175)	(181)	(181)
Zanubrutinib	241	238	234	230	228	223	217	208	91	81	21	18	1	0
	(0)	(1)	(2)	(3)	(3)	(6)	(7)	(12)	(124)	(132)	(191)	(194)	(211)	(212)

Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

Rysunek 6.
Przeżycie wolne od progresji (IRC) w podgrupach w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

PACJENCI Z DEL17P

Wyniki w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Mediana PFS nie została osiągnięta (Tabela 14) zarówno w ocenie badacza (Wykres 4), jak i niezależnej komisji (Wykres 3). Estymowany odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wynosił 82,6% w ocenie badacza oraz 84,9% w ocenie niezależnej komisji (

Tabela 15) i był zbliżony do wyniku uzyskanego dla populacji bez del17p (odpowiednio 83,6% i 81,5%).

Tabela 14.
Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
PFS	Analiza II / 15.04.2020	109	NR	241	NE [NE; NE]	[11, 17]

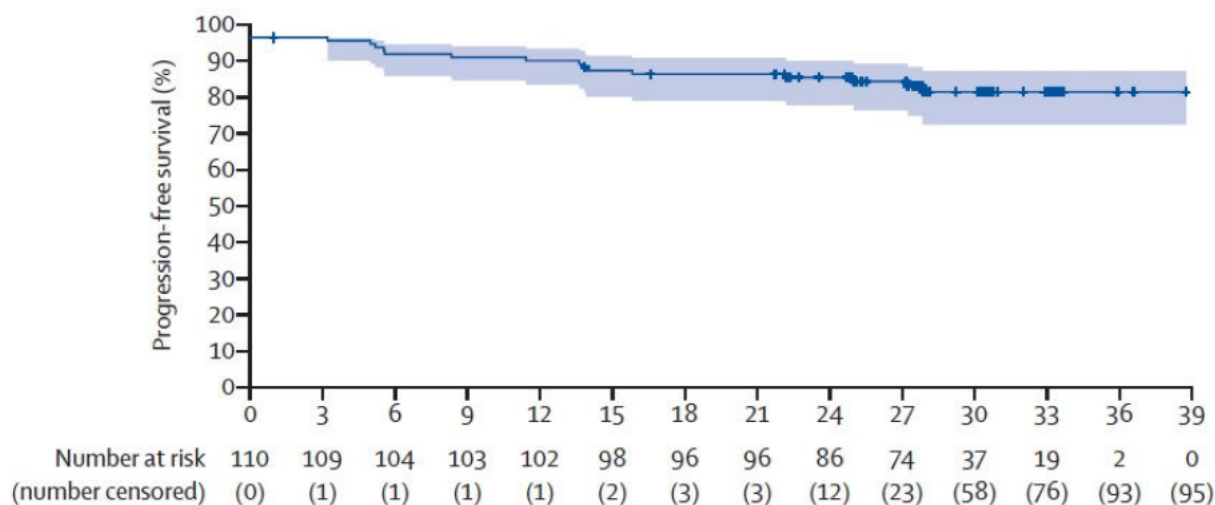
Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
	Analiza III / 07.05.2021	110	NR [NE; NE]	241	NE [NE; NE]	[11, 19]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
PFS	Analiza II / 07.05.2021	110	NR [NE; NE]	241	NR [NE; NE]	[11, 19]

Tabela 15. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	OB (mies.)	ZAN		Ref.
			Del17p+	Del17p-	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena badacza (IA)					
	Analiza II / 15.04.2021	12	94,5 [88,2; 97,5]	-	[17]
		18	88,6 [79,0; 94,0]	-	[17]
PFS	Analiza III / 07.05.2021	■	■	95,8 [92,4; 97,7]	■
		■	■	■	■
		24	87,0 [79,0; 92,1]	87,7 [82,1; 91,6]	[19]
		■	■	■	■
Ocena niezależnej komisji (IRC)					
	Analiza III / 07.05.2021	12	93,6 [87,0; 96,9]	94,5 [90,8; 96,8]	[11]
		■	■	■	■
PFS		24	88,9 [81,3; 93,6]	85,5 [80,1; 89,6]	[11]
		■	■	■	■
		36	84,9 [76,0; 90,8]	81,5 [74,6; 86,6]	[11]

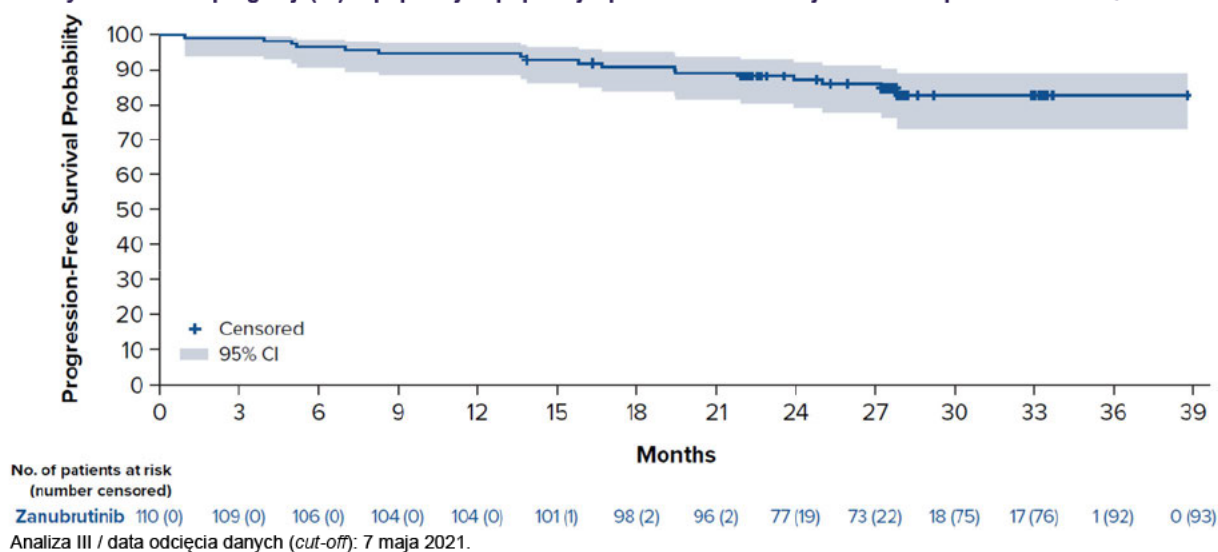
a) Wartości estymowane.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza III / data odcięcia danych (*cut-off*): 7 maja 2021.

Wykres 4.
Przeżyście wolne od progresji (IA) w populacji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA



6.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji pacjentów bez del17p, odsetek pacjentów z ogólną oraz częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie ZAN w porównaniu z BEND+RTX, zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji (Tabela 16). Częstość uzyskiwania odpowiedzi całkowitej była jednak istotnie niższa dla ZAN w porównaniu z BEND+RTX.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) na leczenie oscylowała wokół 3 mies. w obydwu grupach w przypadku oceny niezależnej komisji oraz 5,5 mies. w ocenie badacza dla ZAN i 3 mies. dla BEND+RTX. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta w grupie ZAN, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 30,6 mies. (Tabela 17) zarówno w ocenie niezależnej komisji (Wykres 5), jak i w ocenie badacza (Wykres 6). Szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie były numerycznie wyższe w grupie ZAN w porównaniu do BEND+RTX (Tabela 17). Dla 30-mies. okresu obserwacji estymowany odsetek DoR był o ok. 25% wyższy w grupie ZAN w porównaniu z grupą BEND+RTX.

Tabela 16.
Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odciążenia danych (cut-off)	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p ³	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]		
Ocena badacza (IA)							
ORR		235/241 (98)	211/238 (89)	1,10 [1,05; 1,16]	NNT = 12 [8; 23]	bd	[19]
CR+CRi	Analiza I / 07.05.2021	22/241 (9)	44/238 (18)	0,49 [0,31; 0,80]	NNH = 10 [6; 30]	bd	[19]
PR		204/241 (85) ^b	149/238 (63) ^b	1,35 [1,21; 1,51]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[19]
nPR		5/241 (2)	18/238 (8)	0,27 [0,10; 0,73]	NNH = 18 [10; 59]	bd	[19]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	ZAN		BEND+RTX		Porównanie		p ^a	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]				
PR-L		4/241 (2)	0/238 (0)	8,89 [0,48; 164,19]	0,02 [-0,001, 0,03]	bd	[19]		
Ocena niezależnej komisji (IRC)									
ORR		228/241 (95)	203/238 (85)	1,11 [1,04; 1,18]	NNT = 11 [7; 26]	bd	[19]		
CR		16/241 (7)	36/238 (15)	0,44 [0,25; 0,77]	NNH = 11 [7; 33]	bd	[19]		
PR	Analiza I / 07.05.2021	206/241 (85)	153/238 (64)	1,33 [1,19; 1,48]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[19]		
nPR		3/241 (1)	14/238 (6)	0,21 [0,06; 0,73]	NNH = 21 [12; 74]	bd	[19]		
PR-L		3/241 (1)	0/238 (0)	6,91 [0,36; 133,12]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd	[19]		

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Dwunastu pacjentów z grupy leczonej ZAN oraz 13 pacjentów z grupy BEND+RTX nie zostało poddanych wymaganemu badaniu szpiku w celu potwierdzenia CR.

Tabela 17.

Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	ZAN		BEND+RTX		Porównanie		p	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]			
Ocena badacza (IA)									
TTR									
DoR	Analiza I / 07.05.2021	235	NR [NE; NE]	211	30,6 [26,2; NE]	bd	bd	[19]	
Ocena niezależnej komisji (IRC)									
TTR									
DoR	Analiza I / 07.05.2021	228	NR [NE; NE]	203	30,6 [25,5; NE]	bd	bd	[19]	

*Mediana (zakres).

a) Dla ORR z uwzględnieniem PR-L.

b) Dla ORR bez uwzględniania PR-L.

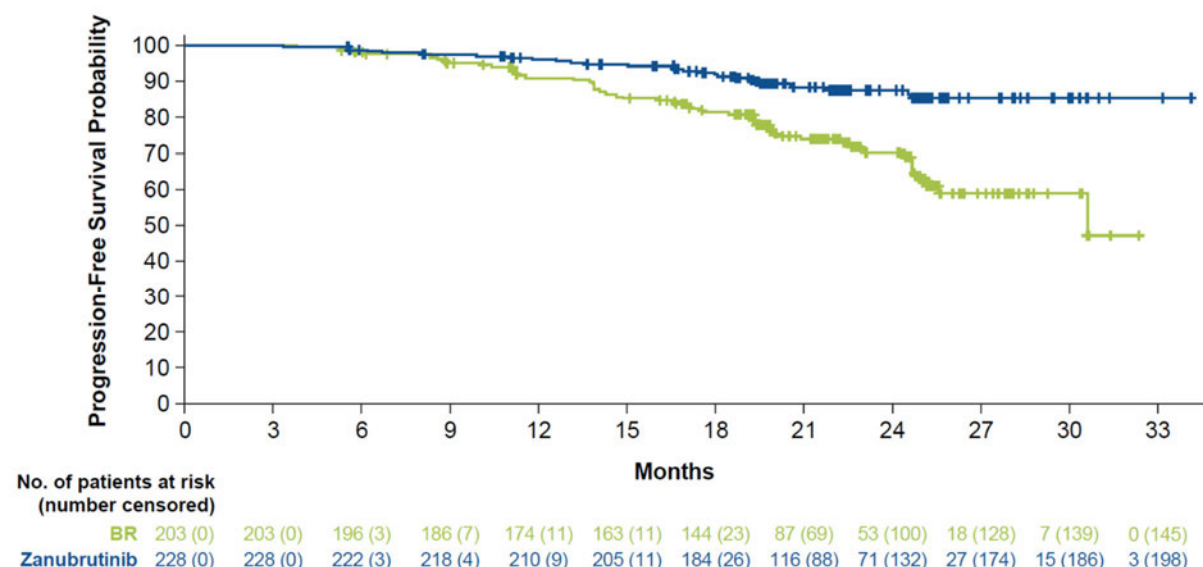
Tabela 18.

Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	OB (mies.)	ZAN		BEND+RTX		p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a				
Ocena badacza (IA)								
DoR								
Ocena niezależnej komisji (IRC)								
DoR								

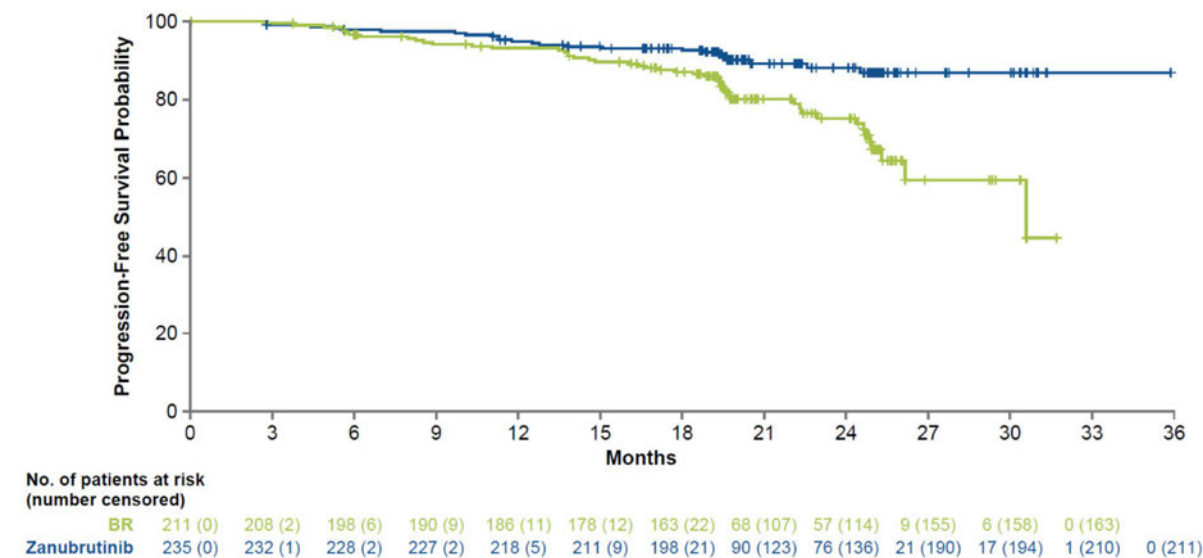
a) Wartości estymowane.

Wykres 5.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

Wykres 6.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

PACJENCI Z DEL17P

U chorych z potwierdzoną obecnością del17p, wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji bez del17p. Zastosowanie ZAN u pacjentów z del17p pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u niemal wszystkich pacjentów (IA: 96%, IRC: 90%) (Tabela 19). Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił niespełna 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (Tabela 20), zarówno w ocenie niezależnej komisji (Wykres 7), jak i w ocenie badacza (Wykres 8). Z kolei 30-mies. szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiły 82,9% w ocenie badacza oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji (Tabela 21).

Tabela 19.
Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN		Ref.
		Del17p+ n/N (%)	Del17p- n/N (%)	
Ocena badacza (IA)				
ORR	Analiza I / 19.04.2019	83/90 (92)	-	[16]
CR		0/90 (0)	-	[16]
PR		68/90 (76)	-	[16]
PR-L		15/90 (17)	-	[16]
ORR	Analiza II / 15.04.2020	103/109 (95)	-	[17]
CR+CRi		4/109 (4)	-	[17]
PR		95/109 (87) ^a	-	[17]
PR-L		4/109 (4)	-	[17]
ORR	Analiza III / 07.05.2021	106/110 (96)	235/241 (98)	[19]
CR+CRi		10/110 (9)	22/241 (9)	[19]
PR		91/110 (83)	204/241 (85) ^b	[19]
nPR		4/110 (4)	5/241 (2)	[19]
PR-L		1/110 (1)	4/241 (2)	[19]
Ocena niezależnej komisji (IRC)				
ORR	Analiza III / 07.05.2021	99/110 (90)	228/241 (95)	[19]
CR		7/110 (6)	16/241 (7)	[19]
PR		88/110 (80)	206/241 (85)	[19]
nPR		2/110 (2)	3/241 (1)	[19]
PR-L		2/110 (2)	3/241 (1)	[19]

a) Pięciu pacjentów nie poddano wymaganemu badaniu szpiku w celu potwierdzenia CR.

Tabela 20.
Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
DoR	Analiza II / 15.04.2020	103	NR	-	-	[17]
	Analiza III / 07.05.2021	106	NR [NE; NE]	235	NR [NE; NE]	[19]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	103 ^a	2,8 (1,9–16,5)*	235	2,9 (2,0–8,7)* ^a	[17]
		99 ^b	2,9 (1,9–16,5)*	231	5,5 (2,0–22,5)* ^b	[17]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
DoR	Analiza III / 07.05.2021	99	NR [NE; NE]	228	NR [NE; NE]	[19]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	99 ^a	2,9 (1,9–19,4)*	228	██████████	[10, 11]
		97 ^b	2,9 (1,9–13,9)*	225	██████████	[10, 11]

*Mediana (zakres).

a) Dla ORR z uwzględnieniem PR-L.

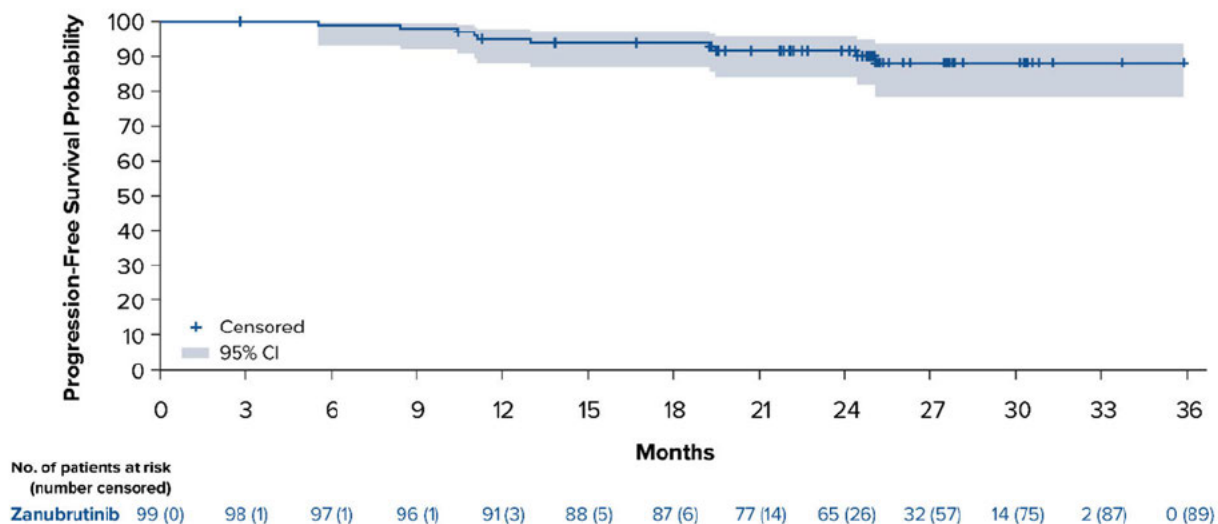
b) Dla ORR bez uwzględniania PR-L.

Tabela 21.
Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	OB (mies.)	ZAN		Ref.	
			Del17p+ % [95% CI] ^a	Del17p- % [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)						
DoR	Analiza II / 19.04.2020	12	92,8 [85,4; 96,5]	-	[17]	
		18	84,0 [67,5; 92,6]	-	[9]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
DoR	Analiza III / 07.05.2021	12	94,9 [88,1; 97,8]	[Redacted]	[10, 11]	
		18	93,8 [86,8; 97,2]	[Redacted]	[10, 11]	
		24	91,6 [83,9; 95,7]	[Redacted]	[10, 11]	
		30	88,1 [78,5; 93,6]	[Redacted]	[10, 11]	
		36	NE [NE; NE]	[Redacted]	[10, 11]	

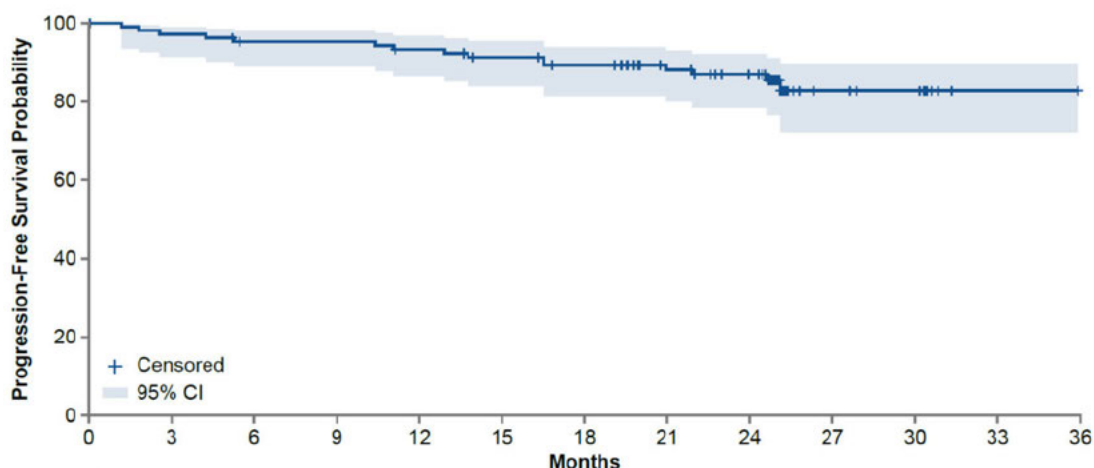
a) Wartości estymowane.

Wykres 7.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza III / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

Wykres 8.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA



No. of patients at risk (number censored)	
Zanubrutinib	106 (0) 102 (1) 98 (3) 98 (3) 95 (4) 91 (6) 87 (8) 73 (21) 65 (28) 15 (76) 13 (78) 1 (90) 0 (91)

Analiza III / data odcięcia danych (cut-off): 7 maja 2021.

6.1.3. Przeżycie całkowite (OS)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów pomiędzy ZAN a BEND+RTX (Tabela 22, Wykres 9). Szacowane odsetki przeżyć dla poszczególnych okresów obserwacji również były zbliżone w obydwu grupach (Tabela 23).

Tabela 22.
Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	ZAN		BEND+RTX		Porównanie		Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	p ^a	
OS	Analiza I / 07.05.2021	241	NR [NE; NE]	238	NR [30,6; NE]	1,07 [0,51; 2,22]	0,87	[19]
		241	NE [NE; NE]	238	37,8 [37,8; NE]	1,07 [0,51; 2,22]	0,5672	[11]
	Analiza II / 07.03.2022	241	NE [NE; NE]	238	NE [NE; NE]	0,93 [0,52; 1,67]	bd	[11]

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 23.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

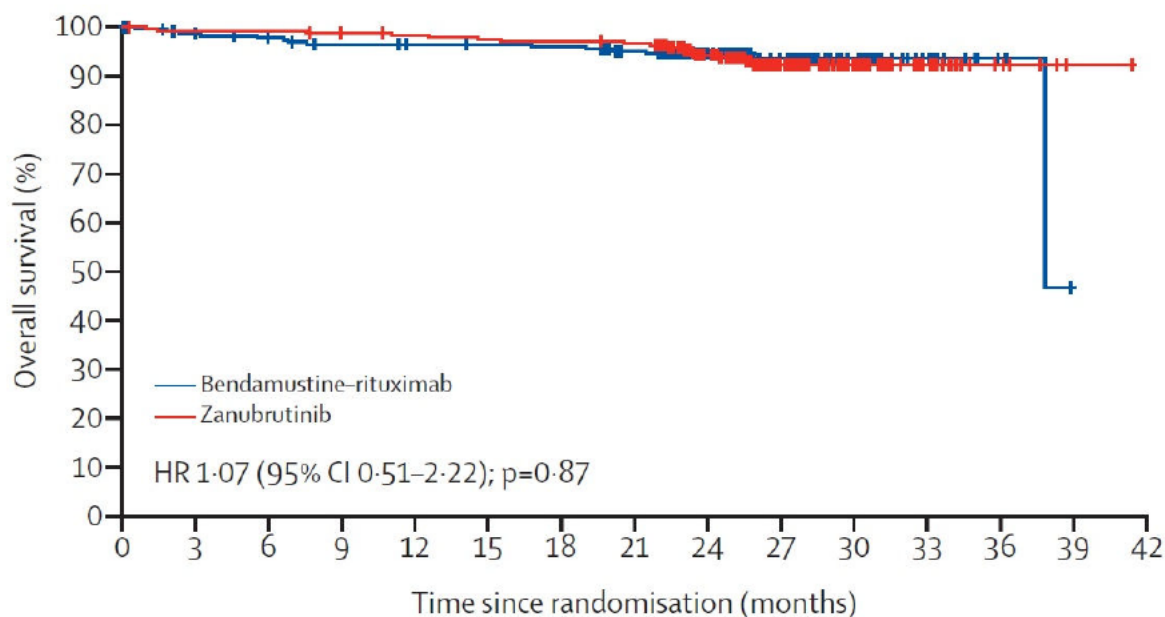
Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
OS	Analiza I / 07.05.2021	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■
		24	94,3 [90,4; 96,7]	94,6 [90,6; 96,9]	bd	[19]
		■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
		12	98,3 [95,6; 99,4]	96,4 [93,0; 98,2]	bd	[11]
	Analiza II / 07.03.2022	24	94,5 [90,7; 96,8]	94,6 [90,7; 96,9]	bd	[11]
		36	90,9 [86,3; 94,0]	89,5 [84,2; 93,1]	bd	[11]

a) Wartości estymowane.

Wykres 9.

Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA



Analiza I / data odcięcia danych (*cut-off*): 7 maja 2021.

PACJENCI Z DEL17P

U pacjentów z del17p, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 24, Wykres 10), a szacowane 3-letnie odsetki przeżyć wynosiły ok. 90% (Tabela 25), podobnie jak w przypadku populacji bez del17p.

Tabela 24.

Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

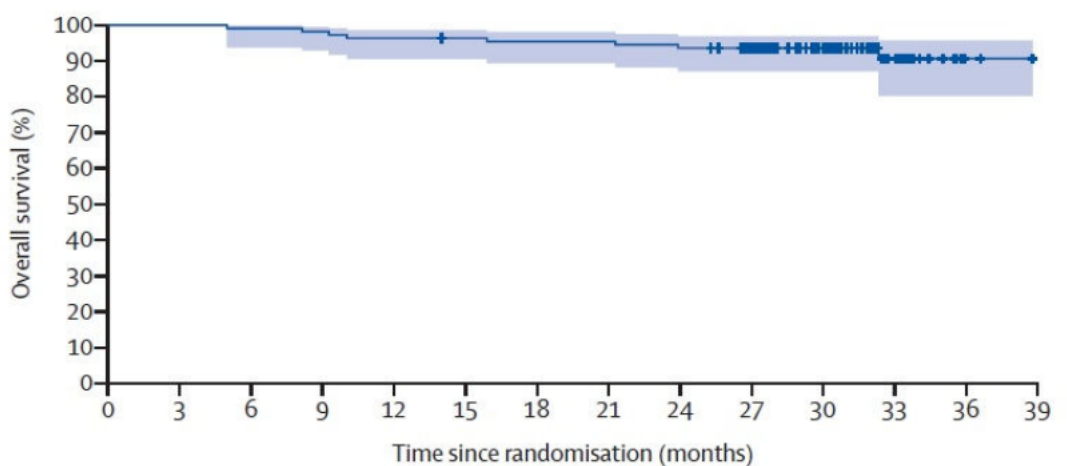
Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
OS	Analiza II / 15.04.2020	109	NR	-	-	[17]
				241	NE [NE; NE]	[10, 11]

Tabela 25.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	OB (mies.)	ZAN		Ref.				
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a					
OS	Analiza II / 15.04.2020	18	95,1 [88,4; 98,0]	-	[17]				
						■	■	■	■
	Analiza III / 07.05.2021	24	93,6 [87,1; 96,9]	94,6 [90,6; 96,9]	[19]				
						■	■	■	■
						■	■	■	■
						■	■	■	■

a) Wartości estymowane.

Wykres 10.
Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA



Number at risk	110	110	109	108	106	105	104	104	102	90	62	27	3	0
(number censored)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(13)	(41)	(75)	(99)	(102)

Analiza III / data odcięcia danych (*cut-off*): 7 maja 2021.

6.1.4. Jakość życia

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p, stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu z BEND+RTX w domenie funkcjonowania fizycznego oraz w odniesieniu do zmęczenia, biegunek, nudności i wymiotów w 24 tyg. obserwacji. Ogólny wynik jakości życia również był znamienne wyższy dla pacjentów otrzymujących ZAN (Tabela 26). W przypadku własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 27).

Tabela 26.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA

Domena	OB (tydz.)	N	ZAN		BEND+RTX		Porównanie MD [95% CI]	p	Ref.
			LSM (SD)	N	LSM (SD)	N			
Domeny czynnościowe (functional domains)									
Funkcjonowanie fizyczne	12	bd	bd	bd	bd	bd	1,0 [-1,9; 3,9]	0,51	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	3,8 [0,8; 6,7]	0,012	[12]
Pełnienie ról społecznych	12	bd	bd	bd	bd	bd	4,4 [-0,5; 9,4]	0,080	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	4,8 [-0,2; 9,7]	0,061	[12]
Skale objawowe (symptom scales)									
Zmęczenie	12	bd	bd	bd	bd	bd	-3,7 [-8,1; 0,7]	0,97	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	-4,5 [-8,9; -0,1]	0,047	[12]
Ból	12	bd	bd	bd	bd	bd	4,7 [0,1; 9,3]	0,047	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	0,4 [-4,3; 5,1]	0,87	[12]
Nudności i wymioty	12	bd	bd	bd	bd	bd	-3,9 [-6,5; -1,3]	0,0035	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	-4,2 [-6,8; -1,6]	0,0015	[12]
Biegunka	12	bd	bd	bd	bd	bd	-1,7 [-5,4; 2,0]	0,36	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	-6,2 [-10; -2,5]	0,0012	[12]
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, global health status)									
GHS	12	bd	bd	bd	bd	bd	0,7 [-3,3; 4,7]	0,73	[12]
	24	bd	bd	bd	bd	bd	4,9 [0,9; 9,0]	0,017	[12]

LSM, średnia najmniejszych kwadratów (*least square mean*)

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

Tabela 27.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA

Domena	OB (tyg.)	N	ZAN		BEND+RTX		Porównanie MD [95% CI]	p	Ref.
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	12	■	■	■	■	■	■	■	■
	24	■	■	■	■	■	■	■	■

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

PACJENCI Z DEL17P

Wyniki jakości życia dla pacjentów bez del17p nie zostały jeszcze opublikowane.

6.1.5. Bezpieczeństwo

PACJENCI BEZ DEL17P

W grupie ZAN w porównaniu do BEND+RTX istotnie statystycznie niższe było ryzyko występowania AE ≥ 3 . stopnia, AE związanych z leczeniem, AE ciężkich ogółem i związanych z leczeniem oraz AE specjalnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia. W obu grupach ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, specjalnego zainteresowania i sercowo-naczyniowych, a także ryzyko zaprzestania terapii, w tym

z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko zgonu w odniesieniu do zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, jak i z powodu AE oraz związanych z leczeniem było porównywalne (Tabela 28).

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ZAN oraz BEND+RTX cechują się odmiennym profilem toksyczności. W grupie ZAN istotnie częściej odnotowywano stłuczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, nadciśnienie tętnicze oraz rozwój wtórnego nowotworu skóry (rak podstawnokomórkowy), przy czym w większości zdarzenia te miały charakter łagodny, a znamienne wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia odnotowano wyłącznie dla nadciśnienia tętniczego (Tabela 28). Terapia ZAN była natomiast obciążona niższym niż BEND+RTX ryzykiem wystąpienia zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowych (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności, wymioty). Korzyść z zastosowania ZAN uwidoczniła się szczególnie w odniesieniu do toksyczności ≥ 3 . stopnia hematologicznej (neutropenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii) oraz ogólnoustrojowej (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) (Tabela 28).

Większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania obserwowano z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń krwotocznych (ogółem, siniaczenie, wybroczyny), których ryzyko było istotnie wyższe w grupie ZAN oraz zdarzeń hematologicznych (anemia, neutropenia, trombocytopenia), częściej raportowanych w ramieniu BEND+RTX. Co istotne, częstość zdarzeń krwotocznych specjalnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia jak również dużych krwotoków była porównywalna pomiędzy grupami, natomiast ryzyko neutropenii i trombocytopenii ≥ 3 . stopnia było znamienne niższe w grupie ZAN (Tabela 29).

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczzonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
AE						
AE ogółem	224/240 (93)	218/227 (96)	0,97 [0,93; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	[19]
TEAE ogółem	224/240 (93)	214/227 (94)	0,99 [0,94; 1,04]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[19]
AE ≥ 3. stopnia	126/240 (53)	181/227 (80)	0,66 [0,57; 0,76]	NNT = 4 [3; 6]	bd	[19]
TEAE ≥ 3. stopnia	126/240 (53)	169/227 (74)	0,71 [0,61; 0,81]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[19]
TEAE związane z leczeniem	168/240 (70)	202/227 (89)	0,79 [0,72; 0,86]	NNT = 6 [4; 9]	bd	[11]
TEAE związane z leczeniem ≥ 3. stopnia	58/240 (24)	148/227 (65)	0,37 [0,29; 0,47]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[11]
Zaprzestanie terapii	34/240 (14)	39/227 (17)	0,82 [0,54; 1,26]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[19]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	20/240 (8)	31/227 (14)	0,90 [0,50; 1,62]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[11]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE związanego z leczeniem	█	█	█	█	█	█
Redukcja dawki z powodu TEAE	18/240 (8)	84/227 (37)	0,20 [0,13; 0,33]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[11]
Redukcja dawki z powodu TEAE związanego z leczeniem	█	█	█	█	█	█

Punkt końcowy	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
SAE						
SAE ogółem	88/240 (37)	113/227 (50)	0,74 [0,60; 0,91]	NNT = 8 [5; 24]	bd	[19]
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	23/240 (10)	66/227 (29)	0,33 [0,21; 0,51]	NNT = 6 [4; 8]	bd	[11]
AESI						
AESI ogółem	207/240 (86)	206/227 (91)	0,95 [0,89; 1,01]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd	[19]
AESI ≥3. stopnia	96/240 (40)	156/227 (69)	0,58 [0,49; 0,70]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[19]
AE sercowo-naczyniowe						
Ogółem	36/240 (15)	24/227 (11)	1,42 [0,87; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[19]
AE sercowo-naczyniowe ≥3. stopnia	12/240 (5)	11/227 (5)	1,03 [0,46; 2,29]	0,002 [-0,04; 0,04]	bd	[19]
Zgony						
Ogółem	16/240 (7)	14/227 (6)	1,08 [0,54; 2,16]	0,005 [-0,04; 0,05]	bd	[19]
Z powodu AE	11/240 (5)	12/227 (5)	0,87 [0,39; 1,93]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[19]
Z powodu TEAE	11/240 (5)	11/227 (5)	0,95 [0,42; 2,14]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd	[19]
Z powodu TEAE związane z leczeniem						

Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 07.05.2021

AE – zdarzenia niepożądane (adverse events) obejmują zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia, a także po zakończeniu leczenia
TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events) obejmują zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia oraz do 30 dni po zakończeniu leczenia w przypadku ZAN oraz do 90 dni dla BEND+RTX lub do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 29.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

TEAE szczegółowe	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE bez względu na stopień nasilenia, występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup						
Anemia	11/240 (5)	40/227 (18)	0,26 [0,14; 0,49]	NNT = 8 [6; 14]	bd	[19]
Biegunka	33/240 (14)	26/227 (11)	1,20 [0,74; 1,94]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	[19]
Ból głowy	26/240 (11)	15/227 (7)	1,64 [0,89; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	[19]
Ból pleców	21/240 (9)	10/227 (4)	1,99 [0,96; 4,13]	0,04 [-0,001; 0,09]	bd	[19]
Ból stawów	32/240 (13)	16/227 (7)	1,89 [1,07; 3,35]	NNH = 15 [8; 118]	bd	[19]
Gorączka	17/240 (7)	60/227 (26)	0,27 [0,16; 0,44]	NNT = 6 [4; 8]	bd	[19]
Kaszel	27/240 (11)	21/227 (9)	1,22 [0,71; 2,09]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	[19]
Nadciśnienie tętnicze	29/240 (12)	9/227 (4)	3,05 [1,48; 6,30]	NNH = 12 [7; 30]	bd	[19]
Neutropenia	31/240 (13)	102/227 (45)	0,29 [0,20; 0,41]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[19]
Nudności	24/240 (10)	74/227 (33)	0,31 [0,20; 0,47]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[19]
Rak podstawnomórkowy	11/240 (5)	0/227 (0)	21,76 [1,29; 367,11]	NNH = 21 [13; 54]	bd	[19]
Reakcje związane z infuzją	1/240 (<1)	43/227 (19)	0,02 [0,003; 0,02]	NNT = 6 [5; 8]	bd	[19]
Słuczenie	46/240 (19)	5/227 (2)	8,70 [3,52; 21,51]	NNH = 5 [4; 8]	bd	[19]
Trombocytopenia	9/240 (4)	29/227 (13)	0,29 [0,14; 0,61]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[19]
Wymioty	17/240 (7)	31/227 (14)	0,52 [0,30; 0,91]	NNT = 16 [9; 96]	bd	[19]
Wysypka	26/240 (11)	44/227 (19)	0,56 [0,36; 0,88]	NNT = 12 [7; 49]	bd	[19]
Zakażenie g. dróg oddech.	40/240 (17)	17/227 (7)	2,23 [1,30; 3,81]	NNH = 10 [6; 29]	bd	[19]
Zapalenie płuc	11/240 (5)	13/227 (6)	0,80 [0,37; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[19]
Zaparcia	24/240 (10)	40/227 (18)	0,57 [0,35; 0,91]	NNT = 14 [8; 73]	bd	[19]
Zmęczenie	28/240 (12)	33/227 (15)	0,80 [0,50; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	[19]

TEAE szczegółowe	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Zmniejszenie liczby neutrofilii	6/240 (3)	28/227 (12)	0,20 [0,09; 0,48]	NNT = 11 [7; 20]	bd	[19]
TEAE ≥ 3 stopnia występujące u ≥1 pacjenta w którejkolwiek z grup						
Anemia	1/240 (<1)	3/227 (1)	0,32 [0,03; 3,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[19]
Biegunka	2/240 (1)	4/227 (2)	0,47 [0,09; 2,56]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[19]
Ból stawów	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Gorączka	0/240 (0)	8/227 (4)	0,06 [0,003; 0,96]	NNT = 29 [17; 101]	bd	[19]
Nadciśnienie tętnicze	15/240 (6)	5/227 (2)	2,84 [1,05; 7,68]	NNH = 24 [13; 228]	bd	[19]
Neutropenia	22/240 (9)	90/227 (40)	0,23 [0,15; 0,36]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[19]
Nudności	0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd	[19]
Rak podstawokomórkowy	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Reakcje związane z infuzją	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[19]
Trombocytopenia	4/240 (2)	16/227 (7)	0,24 [0,08; 0,70]	NNT = 19 [12; 60]	bd	[19]
Wymioty	0/240 (0)	2/227 (1)	0,19 [0,01; 3,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	[19]
Wysypka	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[19]
Zakażenie g. dróg oddech.	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Zapalenie płuc	4/240 (2)	8/227 (4)	0,47 [0,14; 1,55]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	[19]
Zaparcia	1/240 (0,4)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Zmęczenie	3/240 (1)	2/227 (1)	1,42 [0,24; 8,41]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	5/240 (2)	24/227 (11)	0,20 [0,08; 0,51]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[19]

Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 07.05.2021

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Szczegółowe AESI	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]			
AESI bez względu na stopień nasilenia							
Anemia	11/240 (5)	44/227 (19)	0,24 [0,13; 0,45]	NNT = 7 [5; 12]	bd	[19]	
Ból stawów	32/240 (13)	20/227 (9)	1,51 [0,89; 2,57]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd	[19]	
Migotanie przedsionków	8/240 (3)	6/227 (3)	1,26 [0,44; 3,58]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	[19]	
Krwawienie	Ogółem	108/240 (45)	4,09 [2,75; 6,07]	NNH = 2 [2; 3]	bd	[19]	
	Siniaczenie	58/240 (24)	9/227 (4)	6,10 [3,09; 12,01]	NNH = 4 [3; 7]	bd	[19]
	Duże krwotoki	12/240 (5)	4/227 (2)	2,84 [0,93; 8,67]	0,03 [-0,0001; 0,06]	bd	[19]
	Małe krwotoki	68/240 (28)	15/227 (7)	4,29 [2,53; 7,28]	NNH = 4 [3; 6]	bd	[19]
	Wybroczyny	18/240 (8)	0/227 (0)	35,00 [2,12; 577,46]	NNH = 13 [9; 24]	bd	[19]
Biegunka	33/240 (14)	31/227 (14)	1,01 [0,64; 1,59]	0,001 [-0,06; 0,06]	bd	[19]	
Nadciśnienie tętnicze	34/240 (14)	24/227 (11)	1,34 [0,82; 2,19]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[19]	
Zakażenia	149/240 (62)	127/227 (56)	1,11 [0,95; 1,29]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd	[19]	
Ból mięśni	9/240 (4)	3/227 (1)	2,84 [0,78; 10,35]	0,02 [-0,004; 0,05]	bd	[19]	
Neutropenia	38/240 (16)	129/227 (57)	0,28 [0,20; 0,38]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[19]	
Inne nowotwory	Ogółem	31/240 (13)	20/227 (9)	1,47 [0,86; 2,50]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[19]
	Dermatologiczne	16/240 (7)	10/227 (4)	1,51 [0,70; 3,27]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	[19]
Trombocytopenia	11/240 (5)	40/227 (18)	0,26 [0,14; 0,49]	NNT = 8 [6; 14]	bd	[19]	

Szczegółowe AESI	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
AESI ≥3. stopnia						
Anemia	1/240 (<1)	4/227 (2)	0,24 [0,03; 2,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[19]
Ból stawów	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Migotanie przedsionków	1/240 (<1)	3/227 (1)	0,32 [0,03; 3,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[19]
Krwawienie	Ogółem	9/240 (4)	4/227 (2)	2,13 [0,66; 6,81]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd [19]
	Siniaczenie	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd [19]
	Duże krwotoki	9/240 (4)	4/227 (2)	2,13 [0,66; 6,81]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd [19]
	Małe krwotoki	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd [19]
Wybroczyny	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[19]
Biegunka	2/240 (1)	5/227 (2)	0,38 [0,07; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	[19]
Nadciśnienie tętnicze	15/240 (6)	11/227 (5)	1,29 [0,61; 2,75]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd	[19]
Zakażenia	39/240 (16)	43/227 (19)	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[19]
Ból mięśni	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd	[19]
Neutropenia	28/240 (12)	116/227 (51)	0,23 [0,16; 0,33]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[19]
Inne nowotwory	Ogółem	17/240 (7)	7/227 (3)	2,30 [0,97; 5,44]	NNH = 25 [12; 1962]	bd [19]
	Dermatologiczne	2/240 (1)	2/227 (1)	0,95 [0,13; 6,66]	-0,0005 [-0,02; 0,02]	bd [19]
Trombocytopenia	5/240 (2)	18/227 (8)	0,26 [0,10; 0,70]	NNT = 18 [11; 53]	bd	[19]

Analiza I / data odcięcia danych (cut-off): 07.05.2021

PACJENCI Z DEL17P

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z grupy ZAN z del17p była zbliżona do populacji bez del17p (Tabela 31). Najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (21%), stłuczenia (20%) oraz ból stawów (20%), a poszczególne zdarzenia ≥3. stopnia występowały u ≤5% chorych, z wyjątkiem neutropenii (11%) (Tabela 32). Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania również była zbliżona do populacji bez del17p (Tabela 32).

Tabela 31.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	ZAN		Ref.
	Del17p+	Del17p-	
	n/N (%)	n/N (%)	
AE			
AE ogółem	109/111 (98)	224/240 (93)	[19]
TEAE ogółem	109/111 (98)	224/240 (93)	[19]
AE ≥3. stopnia	61/111 (55)	126/240 (53)	[19]
TEAE ≥3. stopnia	61/111 (55)	126/240 (53)	[19]
TEAE związane z leczeniem	79/111 (71)	168/240 (70)	[11]
TEAE związane z leczeniem ≥3. stopnia	25/111 (23)	58/240 (24)	[11]
Zaprzestanie terapii	18/111 (16)	34/240 (14)	[19]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	6/111 (5)	20/240 (8)	[19]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE związanego z leczeniem	█	█	█

Punkt końcowy	ZAN		Ref.
	Del17p+	Del17p-	
	n/N (%)	n/N (%)	
Redukcja dawki z powodu TEAE	6/111 (5)	18/240 (8)	[11]
Redukcja dawki z powodu TEAE związanego z leczeniem	■	■	■
SAE			
SAE ogółem	45/111 (41)	88/240 (37)	[19]
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	10/111 (9)	23/240 (10)	[11]
AESI			
AESI ogółem	103/111 (93)	207/240 (86)	[19]
AESI ≥3. stopnia	46/111 (41)	96/240 (40)	[19]
AE sercowo-naczyniowe			
Ogółem	17/111 (15)	36/240 (15)	[19]
AE sercowo-naczyniowe ≥3. stopnia	5/111 (5)	12/240 (5)	[19]
Zgony			
Ogółem	8/111 (7)	16/240 (7)	[19]
Z powodu AE	3/111 (3)	11/240 (5)	[19]
Z powodu TEAE związane z leczeniem	■	■	■

Analiza III / data odcięcia danych (cut-off): 07.05.2021

Tabela 32.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

TEAE szczegółowe, raportowane przez ≥10% pacjentów z którejkolwiek z grup	ZAN [n/N (%)]				Ref.
	Del17p+		Del17p-		
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	
Anemia	6/111 (5)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[19]
Biegunka	20/111 (18)	1/111 (1)	33/240 (14)	2/240 (1)	[19]
Ból głowy	12/111 (11)	2/111 (2)	26/240 (11)	0/240 (0)	[19]
Ból pleców	16/111 (14)	1/111 (1)	21/240 (9)	0/240 (0)	[19]
Ból stawów	22/111 (20)	1/111 (1)	32/240 (13)	2/240 (1)	[19]
Gorączka	8/111 (7)	1/111 (1)	17/240 (7)	0/240 (0)	[19]
Kaszel	14/111 (13)	0/111 (0)	27/240 (11)	0/240 (0)	[19]
Nadciśnienie tętnicze	10/111 (9)	5/111 (5)	29/240 (12)	15/240 (6)	[19]
Neutropenia	13/111 (12)	12/111 (11)	31/240 (13)	22/240 (9)	[19]
Nudności	18/111 (16)	0/111 (0)	24/240 (10)	0/240 (0)	[19]
Rak podstawnokomórkowy	12/111 (11)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[19]
Słuczenie	22/111 (20)	0/111 (0)	46/240 (19)	0/240 (0)	[19]
Trombocytopenia	4/111 (4)	1/111 (1)	9/240 (4)	4/240 (2)	[19]
Wymioty	8/111 (7)	0/111 (0)	17/240 (7)	0/240 (0)	[19]
Wysypka	16/111 (14)	0/111 (0)	26/240 (11)	0/240 (0)	[19]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	23/111 (21)	0/111 (0)	40/240 (17)	2/240 (1)	[19]
Zapalenie płuc	13/111 (12)	6/111 (5)	11/240 (5)	4/240 (2)	[19]
Zaparcia	17/111 (15)	0/111 (0)	24/240 (10)	1/240 (0,4)	[19]
Zmęczenie	10/111 (9)	1/111 (1)	28/240 (12)	3/240 (1)	[19]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	7/111 (6)	5/111 (5)	6/240 (3)	5/240 (2)	[19]

Analiza III / data odcięcia danych (*cut-off*): 07.05.2021

Tabela 33.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA

Szczegółowe AESI	ZAN [n/N (%)]				Ref.
	Del17p+		Del17p-		
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	
Zakażenia	79/111 (71)	19/111 (17)	149/240 (62)	39/240 (16)	[19]
Ogółem	57/111 (51)	6/111 (5)	108/240 (45)	9/240 (4)	[19]
Siniaczenie	28/111 (25)	0/111 (0)	58/240 (24)	0/240 (0)	[19]
Krwawienie					
Duże krwotoki	8/111 (7)	6/111 (5)	12/240 (5)	9/240 (4)	[19]
Małe krwotoki	34/111 (31)	0/111 (0)	68/240 (28)	0/240 (0)	[19]
Wybroczyny	5/111 (5)	0/111 (0)	18/240 (8)	1/240 (<1)	[19]
Ogółem	24/111 (22)	7/111 (6)	31/240 (13)	17/240 (7)	[19]
Inne nowotwory					
Dermatologiczne	17/111 (15)	2/111 (2)	16/240 (7)	2/240 (1)	[19]
Ból stawów	22/111 (20)	1/111 (1)	32/240 (13)	2/240 (1)	[19]
Neutropenia	21/111 (19)	18/111 (16)	38/240 (16)	28/240 (12)	[19]
Biegunka	19/111 (17)	1/111 (1)	33/240 (14)	2/240 (1)	[19]
Nadciśnienie tętnicze	12/111 (11)	6/111 (5)	34/240 (14)	15/240 (6)	[19]
Trombocytopenia	8/111 (7)	1/111 (1)	11/240 (5)	5/240 (2)	[19]
Anemia	6/111 (5)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[19]
Migotanie przedsionków	5/111 (5)	4/111 (4)	8/240 (3)	1/240 (<1)	[19]
Ból mięśni	6/111 (5)	1/111 (1)	9/240 (4)	0/240 (0)	[19]

Analiza III / data odcięcia danych (*cut-off*): 07.05.2021

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ZAN		Rodzaj porównania		PFS		OS	
				HR [95% CI]		HR [95% CI]	
BEND+RTX	H2H	0,33	[0,22; 0,48]	0,93	[0,52; 1,67]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 36. Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności ZAN w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami

ZAN	Rodzaj porównania	PFS		OS	
		HR [95% CI]		HR [95% CI]	
BEND+RTX	H2H	0,33	[0,22; 0,48]	0,93	[0,52; 1,67]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1. Wyniki badań randomizowanych

7.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL, terapia ZAN przyczyniała się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w porównaniu do IBR (Tabela 37), zarówno w ocenie badacza (Wykres 11), jak i w ocenie niezależnej komisji (Wykres 12). Mediana PFS w grupie ZAN nie została osiągnięta, natomiast w przypadku IBR wynosiła ok. 35 mies. Przeprowadzone analizy wrażliwości były spójne z analizą główną i potwierdzają przewagę ZAN nad IBR.

Szacowane odsetki przeżycia wolnego od progresji dla wszystkich punktów odcięcia były około 10% wyższe dla ZAN w porównaniu do IBR niezależnie od rodzaju oceny (Tabela 38).

Tabela 37.
Przeżycie wolne od progresji w populacji opornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie	p ^{ab}	Ref.
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)									
PFS	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	207	██████████	208	██████████	0,40 [0,23; 0,69]	██████████	[20, 27, 30]
		ITT	327	NE [NE; NE]	325	22,3 [19,4; NE]	0,47 [0,29; 0,76]	██████████	[11, 30]
		PP	323	NE [NE; NE]	324	22,3 [19,4; NE]	0,45 [0,27; 0,73]	██████████	[11, 30]
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	327	NE [29,6; NE]	327	NE [NE; NE]	0,55 [0,39; 0,76]	██████████	[11, 31]
		PP	323	NE [29,6; NE]	324	NE [NE; NE]	0,54 [0,38; 0,75]	██████████	[11, 31]
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	327	██████████	325	34,2 [33,3; NE]	0,65 [0,49; 0,86]	██████████	[21, 32]
		PP	bd	bd	bd	bd	0,64 [0,48; 0,85] ^c	bd	[21]
	Ocena niezależnej komisji (IRC)								
PFS	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	207	██████████	208	██████████	██████████	0,0002 / 0,0157	[30]
		ITT	327	22,1 [22,1; NE]	325	NE [NE; NE]	0,61 [0,39; 0,95]	██████████	[11, 30]
		PP	323	22,1 [22,1; NE]	324	NE [NE; NE]	0,59 [0,38; 0,92]	██████████	[11, 30]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie	p ^{ab}	Ref.
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Analiza II / 01.12.2021		ITT	327	NE [NE; NE]	325	NE [NE; NE]	0,61 [0,44; 0,86]	■	[11, 31]
		PP	323	NE [NE; NE]	324	NE [NE; NE]	0,60 [0,43; 0,84]	■	[11, 31]
Analiza III / 08.08.2022		ITT	327	■	325	■	0,65 [0,49; 0,86]	■	[21, 32]
		PP	bd	bd	bd	bd	0,64 [0,48; 0,85]^d	bd	[21]

415 – wynik dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – wynik w populacji ITT; PP – wynik w populacji *per protocol*

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla hipotezy *non-inferiority / superiority*.

c) Wyniki pozostałych analiz wrażliwości były spójne z analizą główną. HR [95% CI] dla analizy, w której przyjęto odmienne założenia cenzorowania: 0,65 [0,49; 0,87]; dla analizy, w której uwzględniono przerwanie terapii: 0,71 [0,52; 0,96]; dla analizy, w której uwzględniono zgon z powodu COVID-19: 0,62 [0,46; 0,84].

d) Wyniki pozostałych analiz wrażliwości były spójne z analizą główną. HR [95% CI] dla analizy, w której przyjęto odmienne założenia cenzorowania: 0,63 [0,48; 0,84]; dla analizy, w której uwzględniono przerwanie terapii: 0,71 [0,53; 0,95]; dla analizy, w której uwzględniono zgon z powodu COVID-19: 0,62 [0,45; 0,84].

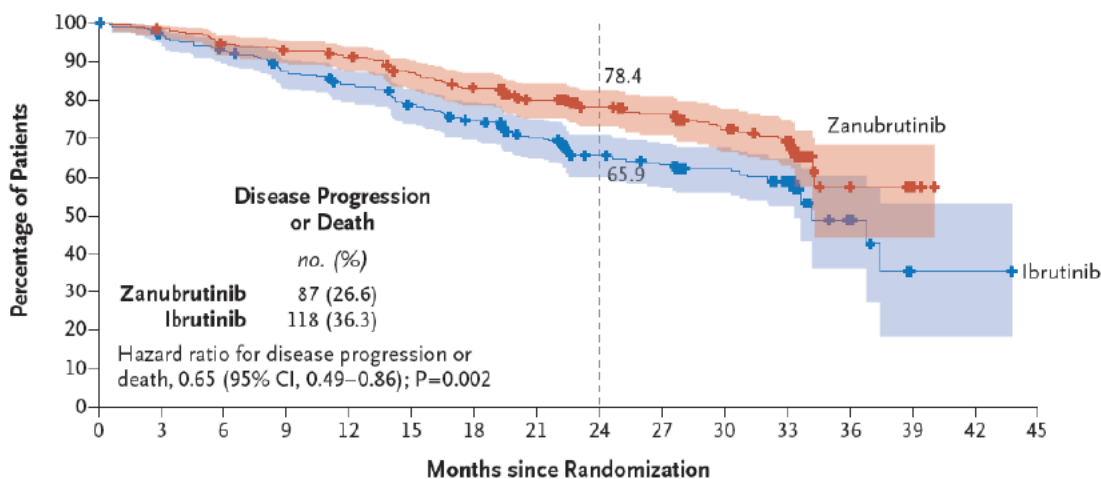
Tabela 38.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	OB (mies.)	ZAN	IBR	p	Ref.
				% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)							
Analiza I / 31.12.2020		ITT415	12	94,9 [90,7; 97,2]	84,0 [78,1; 88,5]	bd	[20]
		ITT		93,3 [89,3; 95,9]	83,1 [77,3; 87,6]	bd	[11]
		ITT415	■	■	■	■	
		ITT	■	■	■	■	
Analiza II / 01.12.2021		ITT	12	91,5 [87,8; 94,1]	84,5 [79,9; 88,1]	bd	[11]
		ITT	■	■	■	■	
		ITT	24	78,4 [72,3; 83,4]	63,6 [56,5; 69,8]	bd	[11]
		ITT	■	■	■	■	
Analiza III / 08.08.2022		ITT	18	83,3 [78,7; 87,0]	75,0 [69,8; 79,4]	bd	[21]
		ITT	24	78,4 [73,3; 82,7]	65,9 [60,1; 71,1]	bd	[21]
		ITT	■	■	■	■	
		ITT	■	■	■	■	
Ocena niezależnej komisji (IRC)							
Analiza I / 31.12.2020		ITT415	12	92,2 ■	82,4 ■	■	■
		ITT		90,4 [85,7; 93,6]	81,7 [75,8; 86,4]	bd	[11]
		ITT415	■	■	■	■	
		ITT	■	■	■	■	
Analiza II / 01.12.2021		ITT	12	91,4 [87,8; 94,1]	84,7 [80,2; 88,3]	bd	[11]
		ITT	■	■	■	■	
		ITT	24	77,4 [71,2; 82,4]	65,8 [58,9; 71,9]	bd	[11]
		ITT	■	■	■	■	
Analiza III / 08.08.2022		ITT	■	■	■	■	■
		ITT	■	■	■	■	
		ITT	■	■	■	■	
		ITT	■	■	■	■	

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	OB (mies.)	ZAN	IBR	p	Ref.
				% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
		ITT	■	■	■	■	■

415 – dane dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – analiza ITT
a) Wartości estymowane.

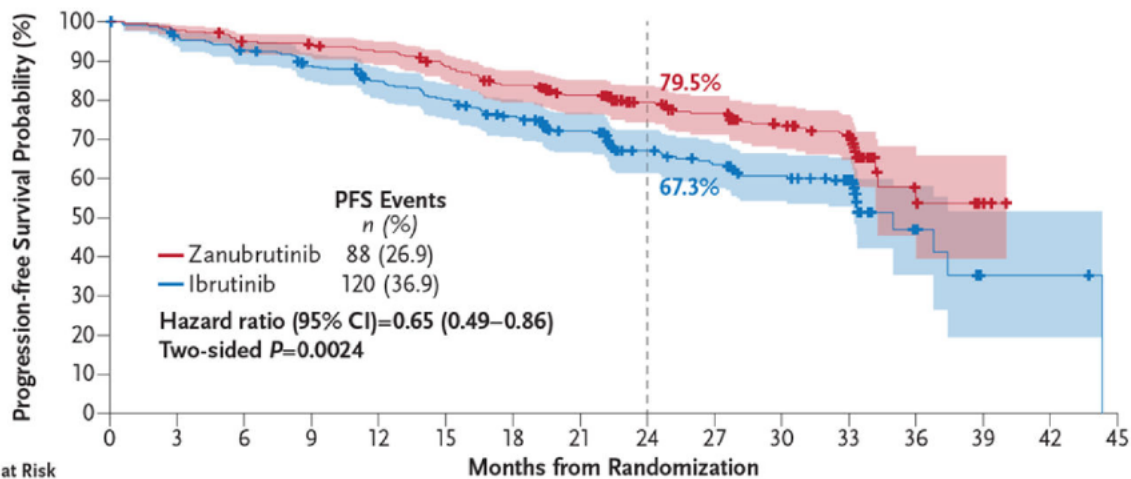
Wykres 11.
Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE



No. at Risk																
Zanubrutinib	327	316	303	297	290	274	260	221	165	158	122	111	12	2	0	
Ibrutinib	325	306	293	273	259	241	227	186	128	121	97	87	9	1	1	0

Analiza III / data odcięcia danych (cut-off): 8 sierpnia 2022.

Wykres 12.
Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE



No. at Risk																
Zanubrutinib	327	315	304	301	294	280	263	226	172	161	125	113	14	2	0	
Ibrutinib	325	305	293	277	260	246	228	191	133	123	98	87	9	2	2	0

Analiza III / data odcięcia danych (cut-off): 8 sierpnia 2022.

7.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Ogólna odpowiedź na leczenie oraz odpowiedź częściowa, u pacjentów z oporną/nawrotową PBL poddanych terapii ZAN, uzyskiwana była istotnie statystycznie częściej niż u chorych leczonych IBR

(Tabela 39), zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji. Częstość uzyskiwania odpowiedzi całkowitej była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zbliżony pomiędzy poszczególnymi terapiami i wynosił ok. 5,5–5,7 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta dla ZAN, a dla IBR wynosiła 33,9 mies. dla obydwu ocen (Tabela 40). W kolejnych punktach czasowych, estymowany odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie był wyższy w grupie ZAN w porównaniu do grupy IBR, a różnica na korzyść ZAN utrzymywała się również w długoterminowym horyzoncie czasowym i po 3 latach wynosiła ok. 30–40%.

Przeprowadzona analiza w podgrupach dla I-rzędowego punktu końcowego wskazuje na spójność efektu we wszystkich analizowanych podgrupach (*rate difference* >0). Wyjątek stanowili jedynie pacjenci pochodzący z regionu Australii i Nowej Zelandii, co może być związane z małą liczebnością próby (Wykres 13).

Tabela 39.
Odpowiedź na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Rodzaj analizy	ZAN	IBR	Porównanie		p ^{a,b}	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		
Ocena badacza (IA)								
ORR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	162/207 (78)	130/208 (63)	$\frac{1,25 [1,10; 1,42]}{1,25 [1,10; 1,41]^{a,c}}$	NNT = 7 [5; 15]	<0,001 / 0,006	[11, 20]
		PP415	162/203 (80)	130/207 (63)	$\frac{1,27 [1,12; 1,44]}{1,26 [1,11; 1,43]^a}$	NNT = 6 [4; 12]	<0,001 / 0,003	[11]
		ITT	176/327 (54)	142/325 (44)	$\frac{1,23 [1,05; 1,44]}{1,23 [1,05; 1,44]^a}$	NNT = 10 [6; 41]	bd	[11]
	Analiza II / 01.12.2021	PP	176/323 (54)	142/324 (44)	$\frac{1,24 [1,06; 1,46]}{1,24 [1,06; 1,45]^a}$	NNT = 10 [6; 34]	bd	[11]
		ITT	260/327 (80)	231/325 (71)	$\frac{1,12 [1,02; 1,22]}{1,12 [1,02; 1,22]^a}$	NNT = 7 [7; 55]	<0,0001 / 0,0133	[11, 21]
		PP	260/323 (80)	231/324 (71)	$\frac{1,13 [1,03; 1,23]}{1,12 [1,03; 1,23]^a}$	NNT = 11 [7; 38]	■	[11, 31]
Analiza III / 08.08.2022	ITT	273/327 (83)	241/325 (74)	$\frac{1,13 [1,04; 1,22]}{\text{■}^a}$	NNT = 11 [7; 33]	■	[21, 32]	
CR+CRi	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	4/207 (2)	3/208 (1)	1,34 [0,30; 5,91]	0,005 [-0,02; 0,03]	bd	[20]
		ITT	16/327 (5)	9/325 (3)	1,77 [0,79; 3,94]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[21]
		ITT	23/327 (7)	16/325 (5)	1,43 [0,77; 2,65]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	[21]
PR+nPR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	158/207 (76)	127/208 (61)	$\frac{1,25 [1,10; 1,43]}{\text{■}^a}$	NNT = 7 [5; 16]	bd	[20]
		ITT	244/327 (75)	222/325 (68)	1,09 [0,99; 1,20]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd	[21]
		ITT	250/327 (76)	225/325 (69)	$\frac{1,10 [1,01; 1,21]}{\text{■}^a}$	NNT = 14 [8; 241]	bd	[21]
PR-L	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	21/207 (10)	39/208 (19)	$\frac{0,54 [0,33; 0,89]}{\text{■}^a}$	NNH = 11 [6; 52]	bd	[20]
		■	■	■	■	■	■	■

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie		p ^{a,b}	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]				
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	32/327 (10)	35/325 (11)	0,91 [0,58; 1,43]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[21]		
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	21/327 (6)	27/325 (8)	0,77 [0,45; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	[21]		
Ocena niezależnej komisji (IRC)										
ORR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	158/207 (76)	134/208 (64)	1,18 [1,04; 1,34] 1,17 [1,04; 1,33]^{ad}	NNT = 9 [5; 32]	<0,001 /0,0121	[11, 20]		
		ITT	176/327 (54)	146/325 (45)	1,20 [1,02; 1,40] 1,20 [1,02; 1,40]^a	NNT = 12 [7; 80]	bd	[11]		
	PP	175/323 (54)	146/324 (45)	1,20 [1,03; 1,41] 1,20 [1,02; 1,40]^a	NNT = 11 [6; 70]	bd	[11]			
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	263/327 (80)	237/325 (73)	1,10 [1,01; 1,20] 1,10 [1,01; 1,20]^a	NNT = 14 [8; 95]	<0,0001 /0,0264	[11, 21]		
		PP	262/323 (81)	237/324 (73)	1,11 [1,02; 1,21] 1,10 [1,02; 1,20]^a	NNT = 13 [7; 66]	■	[11, 31]		
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	282/327 (86)	246/325 (76)	1,14 [1,06; 1,23] ■	NNT = 10 [7; 22]	■	[21, 32]		
CR+CRi	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	3/207 (1)	2/208 (1)	1,51 [0,25; 8,93]	0,005 [-0,02; 0,03]	bd	[20]		
		ITT	■	■	■	■	■	■		
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	13/327 (4)	8/325 (2)	1,62 [0,68; 3,24]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	[21]		
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	22/327 (7)	19/325 (6)	1,15 [0,64; 2,09]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[21]		
PR+nPR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	155/207 (75)	132/208 (63)	1,18 [1,04; 1,34]	NNT = 9 [5; 39]	bd	[20]		
		ITT	■	■	■	■	■	■		
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	250/327 (76)	229/325 (70)	1,09 [0,99; 1,19]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd	[21]		
Analiza III / 08.08.2022	ITT	260/327 (80)	227/325 (70)	1,14 [1,04; 1,25]	NNT = 11 [7; 34]	bd	[21]			
PR-L	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	19/207 (9)	36/208 (17)	0,53 [0,31; 0,89]	NNH = 13 [7; 61]	bd	[20]		
		ITT	■	■	■	■	■	■		
	Analiza II / 01.12.2021	ITT	33/327 (10)	32/325 (10)	1,02 [0,65; 1,63]	0,002 [-0,04; 0,05]	bd	[21]		
Analiza III / 08.08.2022	ITT	18/327 (6)	24/325 (7)	0,75 [0,41; 1,35]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	[21]			

415 – analiza dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – analiza ITT; PP – analiza per protocol

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla hipotezy non-inferiority / superiority.

c) Wyniki analizy wrażliwości dla analizy uwzględniającej przerwania terapii: 1,24 [1,10; 1,41], p dla hipotezy non-inferiority <0,001, dla hipotezy superiority 0,0006.

d) Wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej przerwania terapii: 1,17 [1,04; 1,33], dla hipotezy non-inferiority <0,001, dla hipotezy superiority 0,0121.

Tabela 40.

Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie		p	Ref.
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]			
Ocena badacza (IA)										
TTR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	162	5,6 (2,9–14,1)*	130	5,7 (2,8–16,7)*	bd	bd	[11]	
	Analiza II / 01.12.2021	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Analiza III / 08.08.2022	■	■	■	■	■	■	■	■	
DoR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	162	NE [14,0; NE]	130	16,6 [13,7; NE]	bd	bd	[11]	
	Analiza II / 01.12.2021	■	■	■	■	■	■	■	■	

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie HR [95% CI]	p	Ref.
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	273	NE [31,3; NE]	241	33,9 [33,9; NE]	bd	bd	[21]
Ocena niezależnej komisji (IRC)									
TTR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	158	5,6 (2,7–14,0)*	134	5,6 (2,7–16,7)*	bd	bd	[11]
	Analiza II / 01.12.2021								
	Analiza III / 08.08.2022								
DoR	Analiza I / 31.12.2020	ITT415	158	16,7 [14,3; NE]	134	NE [NE; NE]	bd	bd	[11]
	Analiza II / 01.12.2021								
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	282	NE [31,3; NE]	246	33,9 [32,2; 41,4]	bd	bd	[21]

*Mediana (zakres) 415 – analiza dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – analiza ITT

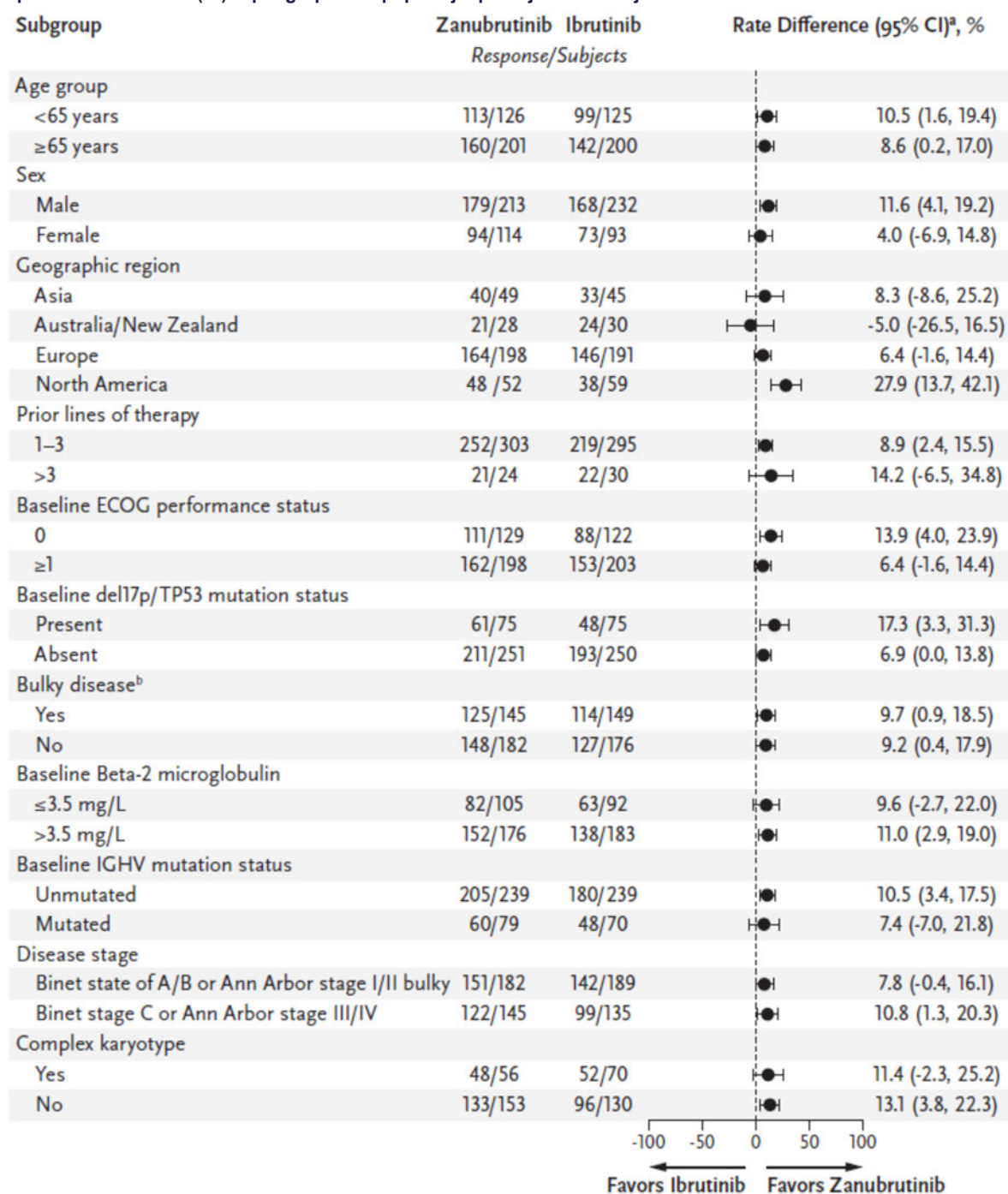
Tabela 41.
Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	OB (mies.)	Rodzaj analizy	ZAN	IBR	p	Ref.
				% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)							
DoR	Analiza I / 31.12.2020	6	ITT415	100,00 [NE; NE]	98,0 [92,3; 99,5]	bd	[11]
		12	ITT415	89,8 [78,1; 95,4]	77,9 [64,7; 86,7]	bd	[20]
		18	ITT415	77,2 [49,8; 90,8]	34,1 [1,8; 74,9]	bd	[11]
	Analiza II / 01.12.2021	12	ITT	92,2 [87,7; 95,1]	85,8 [79,5; 90,2]	bd	[11]
		18	ITT	86,7 [80,3; 91,1]	74,2 [65,5; 81,0]	bd	[11]
	Analiza III / 08.08.2022	24	ITT	79,5 [73,1; 84,6]	71,3 [63,8; 77,5]	bd	[21]
Ocena niezależnej komisji (IRC)							
DoR	Analiza I / 31.12.2020	6	ITT415	97,9 [93,6; 99,3]	95,4 [89,4; 98,1]	bd	[11]
		12	ITT415	90,3 [82,3; 94,8]	78,0 [66,1; 86,2]	bd	[11]
		18	ITT415	46,3 [9,3; 77,9]	72,4 [55,6; 83,8]	bd	[11]
	Analiza II / 01.12.2021	12	ITT	91,6 [87,0; 94,6]	86,4 [80,5; 90,7]	bd	[11]
		18	ITT	82,5 [75,6; 87,7]	78,1 [70,4; 84,0]	bd	[11]
	Analiza III / 08.08.2022	24	ITT	77,4 [71,0; 82,5]	67,8 [60,1; 74,3]	bd	[21]

415 – analiza dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – analiza ITT

a) Wartości estymowane.

Wykres 13.
Odpowiedź na leczenie (IA) w podgrupach w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE



Analiza III / data odcięcia (*cut-off*): 8 sierpnia 2022

7.1.3. Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

Czas do niepowodzenia terapii w populacji odpornej/nawrotowej był istotnie statystycznie dłuższy dla ZAN niż dla IBR (Tabela 42). Według najnowszej analizy, szacowane odsetki pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii były ok. 10–15% wyższe dla ZAN w porównaniu do IBR dla wszystkich punktów czasowych (Tabela 43).

Tabela 42.
Czas do niepowodzenia terapii w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	ZAN		IBR		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
TTF								

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość p dla hipotezy *superiority*.

Tabela 43.
Odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Rodzaj analizy	OB (mies.)	ZAN	IBR	p	Ref.
				% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
TTF							
	Analiza III / 08.08.2022						
		ITT	24	79,9 [75,1; 83,9]	65,0 [59,5; 70,0]	bd	[21]

ITT – analiza ITT

a) Wartości estymowane.

7.1.4. Przeżycie całkowite (OS)

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego w populacji odpornej/nawrotowej (Tabela 44, Wykres 14). Różnica pomiędzy ZAN a IBR w szacowanych odsetkach przeżyć dla poszczególnych punktów czasowych nie przekraczała 5% (Tabela 45).

Tabela 44.
Przeżycie całkowite w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Rodzaj analizy	ZAN		IBR		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a	Ref.
			N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
OS	Analiza I / 31.12.2020	ITT	415	207		208	0,54 [0,25; 1,16]		[20, 30]
	Analiza II / 01.12.2021								
	Analiza III / 08.08.2022	ITT	327	NR	325	NR	0,76 [0,51; 1,11]		[21, 32]

415 – analiza dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ITT – analiza ITT

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla hipotezy *superiority*.

Tabela 45.

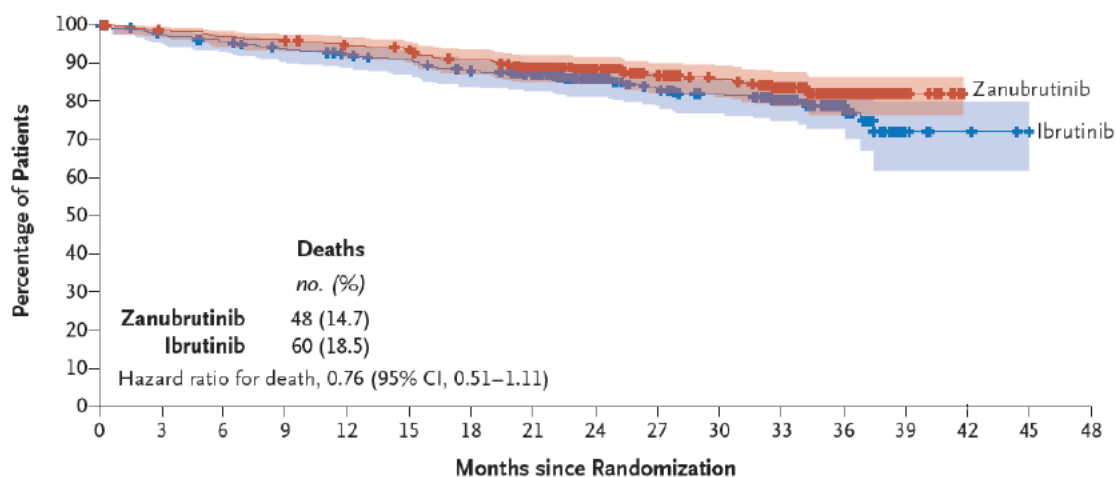
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Rodzaj analizy	OB (mies.)	ZAN	IBR	p	Ref.
				% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
		ITT415	12	97,0 [████████]	92,7 [████████]	bd	[20, 30]
OS	Analiza I / 31.12.2020	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Analiza II / 01.12.2021	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Analiza III / 08.08.2022	████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████
		████████	████████	████████	████████	████████	████████

a) Wartości estymowane.

Wykres 14.

Przeżycie całkowite w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE



No. at Risk

Zanutrinib	327	319	313	310	303	298	287	268	224	185	169	134	56	8	0
Ibrutinib	325	314	307	297	290	283	271	255	200	171	156	124	50	7	3

Analiza III / data odcięcia danych (*cut-off*): 8 sierpnia 2022.

7.1.5. Jakość życia

Ogólna jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 była istotnie statystycznie lepsza wśród pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do grupy otrzymującej IBR po 7 cyklu leczenia. Dla poszczególnych domen kwestionariusza, jakość życia u pacjentów leczonych ZAN i IBR była porównywalna, podobnie jak wyniki jakości życia uzyskane po 13 cyklu leczenia (Tabela 46). Własna ocena jakości życia na skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D była numerycznie lepsza u pacjentów leczonych ZAN (Tabela 47).

Tabela 46.
Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Domena	Cykl leczenia	N	ZAN		IBR		Porównanie MD [95% CI] ^a	p	Ref.
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Domeny czynnościowe (functional domains)									
Funkcjonowanie fizyczne	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Pełnienie ról społecznych	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Skale objawowe (symptom scales)									
Zmęczenie	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Ból	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Nudności i wymioty	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Skala dla pojedynczych elementów (single-item scales)									
Biegunka	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, global health status)									
Ogólny stan zdrowia	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■

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

a) Wyniki raportowane przez autorów badania w oparciu o mieszany model dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, mixed effect model for repeated measures).

Tabela 47.
Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Domena	Cykl leczenia	N	ZAN		IBR		Porównanie MD [95% CI]	p	Ref.
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	I	■	■	■	■	■	■	■	■
	II	■	■	■	■	■	■	■	■

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

7.1.6. Bezpieczeństwo

U pacjentów opornych/nawrotowych, częstość występowania AE ogółem, AE ≥ 3 . stopnia i AE specjalnego zainteresowania były zbliżone w grupie leczonej ZAN i IBR. Niemniej jednak ryzyko zdarzeń związanych z leczeniem, a także zdarzeń ciężkich oraz sercowo-naczyniowych było istotnie statystycznie niższe u chorych leczonych ZAN w porównaniu z grupą IBR. W grupie ZAN znamienne niższe niż w ramieniu IBR było ryzyko zaprzestania terapii ogółem, a także z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i z powodów sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu, w tym z powodu wystąpienia AE należy uznać za zbliżone (Tabela 48).

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, że stosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było ze znamienne niższym ryzykiem biegunek, migotania przedsionków oraz skurczy mięśni, natomiast wyższym ryzykiem zakażeń górnych dróg oddechowych (Tabela 49). Spośród analizowanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, zastosowanie ZAN zamiast IBR pozwalało również obniżyć ryzyko wystąpienia migotania lub trzepotania przedsionków (Tabela 50).

Tabela 48.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji opornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Punkt końcowy	ZAN	IBR	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
AE						
TEAE ogółem	318/324 (98)	321/324 (99)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[21]
TEAE ≥ 3 . stopnia	218/324 (67)	228/324 (70)	0,96 [0,86; 1,06]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[21]
TEAE związane z leczeniem	████████	████████	████████	████████	█	█
TEAE związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	████████	████████	████████	████████	█	█
Zaprzestanie terapii	86/324 (27)	134/324 (41)	0,64 [0,51; 0,80]	NNT = 7 [5; 14]	bd	[21]
Zaprzestanie terapii z powodu AE	53/327 (16)	74/325 (23)	0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 16 [8; 201]	bd	[21]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	████████	████████	████████	████████	█	█
Redukcja dawki z powodu TEAE	████████	████████	████████	████████	█	█
SAE						
SAE ogółem	136/324 (42)	162/324 (50)	0,84 [0,71; 0,99]	NNT = 13 [7; 267]	bd	[21]
Zaprzestanie terapii z powodu SAE	50/324 (15)	72/324 (22)	0,69 [0,50; 0,96]	NNT = 15 [8; 127]	bd	[21]
Redukcja dawki z powodu SAE	40/324 (12)	55/324 (17)	0,73 [0,50; 1,06]	-0,05 [-0,10; 0,01]	bd	[21]
AESI						
AESI ogółem	294/324 (91)	300/324 (93)	0,98 [0,94; 1,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	[21]
AESI ≥ 3 . stopnia	186/324 (57)	184/324 (57)	1,01 [0,88; 1,16]	0,01 [-0,07; 0,08]	bd	[21]
AE sercowo-naczyniowe						
Ogółem	69/324 (21)	96/324 (30)	0,72 [0,55; 0,94]	NNT = 12 [7; 61]	bd	[21]
Zaprzestanie terapii z powodu AE sercowo-naczyniowych	1/324 (<1)	14/324 (4)	0,07 [0,01; 0,54]	NNT = 25 [16; 59]	bd	[21]
Zgony z powodu AE sercowo-naczyniowych	0/324 (0)	6/324 (2)	0,08 [0,004; 1,36]	NNT = 54 [30; 367]	bd	[21]
Zgony						
Ogółem	48/324 (15)	60/324 (19)	0,80 [0,57; 1,13]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd	[21]

Punkt końcowy	ZAN	IBR	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Z powodu AE						
Z powodu TEAE	33/324 (10)	36/324 (11)	0,92 [0,59; 1,43]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[21]

Analiza III / data odcięcia (cut-off): 08.08.2022

Tabela 49.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji opornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

TEAE szczegółowe	ZAN	IBR	Porównanie		p	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE bez względu na stopień nasilenia (raportowane przez >10% pacjentów z którejkolwiek z grup)						
COVID-19	75/324 (23)	58/324 (18)	1,29 [0,95; 1,76]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	[21]
Biegunka	52/324 (16)	78/324 (24)	0,67 [0,49; 0,91]	NNT = 13 [8; 53]	bd	[21]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	68/324 (21)	46/324 (14)	1,48 [1,05; 2,08]	NNH = 14 [7; 106]	bd	[21]
Neutropenia	74/324 (23)	59/324 (18)	1,25 [0,92; 1,70]	0,05 [-0,02; 0,11]	bd	[21]
Nadciśnienie tętnicze	71/324 (22)	64/324 (20)	1,11 [0,82; 1,50]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	[21]
Anemia	49/324 (15)	51/324 (16)	0,96 [0,67; 1,38]	-0,01 [-0,06; 0,05]	bd	[21]
Ból stawów	47/324 (15)	53/324 (16)	0,89 [0,62; 1,27]	-0,02 [-0,07; 0,04]	bd	[21]
Stłuczenie	44/324 (14)	34/324 (10)	1,29 [0,85; 1,97]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	[21]
Kaszel	38/324 (12)	34/324 (10)	1,12 [0,72; 1,73]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	[21]
Zapalenie płuc	34/324 (10)	40/324 (12)	0,85 [0,55; 1,31]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	[21]
Wysypka	33/324 (10)	40/324 (12)	0,83 [0,53; 1,27]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd	[21]
Zmęczenie	31/324 (10)	43/324 (13)	0,72 [0,47; 1,11]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd	[21]
Gorączka	27/324 (8)	33/324 (10)	0,82 [0,50; 1,33]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	[21]
Migotanie przedsionków	15/324 (5)	40/324 (12)	0,38 [0,21; 0,67]	NNT = 13 [9; 29]	bd	[21]
Skurcze mięśni	10/324 (3)	41/324 (13)	0,24 [0,12; 0,48]	NNT = 11 [8; 19]	bd	[21]
TEAE ≥3. stopnia (raportowane przez >2% pacjentów w którejkolwiek z grup)						
Neutropenia	52/324 (16)	45/324 (14)	1,16 [0,80; 1,67]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd	[21]
Nadciśnienie tętnicze	48/324 (15)	36/324 (11)	1,33 [0,89; 2,00]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	[21]
Zapalenie płuc związane z COVID-19	23/324 (7)	13/324 (4)	1,77 [0,91; 3,43]	0,03 [-0,004; 0,07]	bd	[21]
COVID-19	22/324 (7)	16/324 (5)	1,38 [0,74; 2,57]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd	[21]
Zapalenie płuc	19/324 (6)	26/324 (8)	0,73 [0,41; 1,29]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	[21]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	17/324 (5)	14/324 (4)	1,21 [0,61; 2,41]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	[21]
Omdlenia	9/324 (3)	4/324 (1)	2,25 [0,70; 7,23]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd	[21]
Trombocytopenia	9/324 (3)	12/324 (4)	0,75 [0,32; 1,76]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	[21]
Anemia	7/324 (2)	8/324 (2)	0,88 [0,32; 2,38]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd	[21]
Migotanie przedsionków	6/324 (2)	12/324 (4)	0,50 [0,19; 1,32]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	[21]
Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi	4/324 (1)	10/324 (3)	0,40 [0,13; 1,26]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd	[21]

Analiza III / data odcięcia (cut-off): 08.08.2022

Tabela 50. Szczegółowe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE

Szczegółowe AESI	ZAN	IBR	Porównanie		p	Ref.	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]			
AESI bez względu na stopień nasilenia							
Anemia	50/324 (15)	53/324 (16)	0,94 [0,66; 1,34]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	[21]	
Migotanie/trzepotanie przedsionków	17/324 (5)	43/324 (13)	0,40 [0,23; 0,68]	NNT = 13 [9; 28]	bd	[21]	
Krwotok	Ogółem	137/324 (42)	134/324 (41)	1,02 [0,85; 1,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd	[21]
	Duży krwotok	12/324 (4)	14/324 (4)	0,86 [0,40; 1,82]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	[21]
Nadciśnienie tętnicze	76/324 (23)	74/324 (23)	1,03 [0,78; 1,36]	0,01 [-0,06; 0,07]	bd	[21]	
Zakażenia	Ogółem	231/324 (71)	237/324 (73)	0,97 [0,89; 1,07]	-0,02 [-0,09; 0,05]	bd	[21]
	Oportunistyczne	7/324 (2)	10/324 (3)	0,70 [0,27; 1,82]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	[21]
Neutropenia ^a	95/324 (29)	79/324 (24)	1,20 [0,93; 1,55]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd	[21]	
Wtórne nowotwory	Ogółem	40/324 (12)	43/324 (13)	0,93 [0,62; 1,39]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[21]
	Rak skóry	21/324 (6)	28/324 (9)	0,75 [0,44; 1,29]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd	[21]
Trombocytopenia	42/324 (13)	50/324 (15)	0,84 [0,57; 1,23]	-0,02 [-0,08; 0,03]	bd	[21]	
Zespół rozpadu guza	1/324 (<1)	0/324 (0)	3,00 [0,12; 73,37]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd	[21]	
AESI ≥3. stopnia							
Anemia	7/324 (2)	8/324 (2)	0,88 [0,32; 2,38]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd	[21]	
Migotanie/trzepotanie przedsionków	8/324 (2)	13/324 (4)	0,62 [0,26; 1,46]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	[21]	
Krwotok	Ogółem	11/324 (3)	12/324 (4)	0,92 [0,41; 2,05]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd	[21]
	Duży krwotok	11/324 (3)	12/324 (4)	0,92 [0,41; 2,05]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd	[21]
Nadciśnienie tętnicze	49/324 (15)	44/324 (14)	1,11 [0,76; 1,62]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd	[21]	
Zakażenia	Ogółem	86/324 (27)	91/324 (28)	0,95 [0,74; 1,22]	-0,02 [-0,08; 0,05]	bd	[21]
	Oportunistyczne	5/324 (2)	5/324 (2)	1,00 [0,29; 3,42]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd	[21]
Neutropenia ^a	68/324 (21)	59/324 (18)	1,15 [0,84; 1,58]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd	[21]	
Wtórne nowotwory	Ogółem	22/324 (7)	17/324 (5)	1,29 [0,70; 2,39]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd	[21]
	Rak skóry	7/324 (2)	4/324 (1)	1,75 [0,52; 5,92]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[21]
Trombocytopenia	11/324 (3)	17/324 (5)	0,65 [0,31; 1,36]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	[21]	
Zespół rozpadu guza	1/324 (<1)	0/324 (0)	3,00 [0,12; 73,37]	0,003 [-0,01; 0,01]	bd	[21]	

Analiza III / data odcięcia (*cut-off*): 08.08.2022

a) Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 4 (1,2%) pacjentów w porównaniu z 3 (0,9%) pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutynibem i ibrutynibem.

7.2. Wyniki badań nierandomizowanych

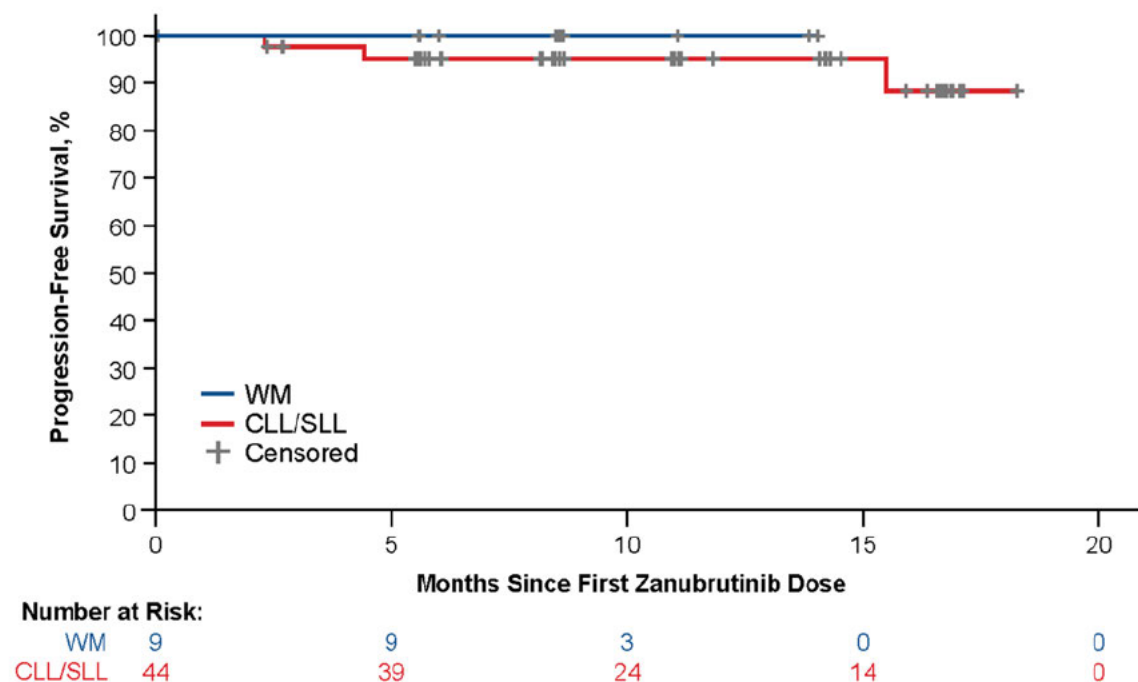
7.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Zaprezentowane dane z badania BGB-3111-215 wskazują, że w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta dla żadnej z kohort (Tabela 51, Wykres 15).

Tabela 51.
Przeżycie wolne od progresji w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (cut-off)	Kohorta 1 (post-IBR)		Kohorta 2 (post-AKA±IBR)		Ref.
		ZAN		ZAN		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
PFS	Analiza V / bd	44	NR [bd]	5	bd	[39]

Wykres 15.
Przeżycie wolne od progresji (IA) dla kohorty 1 (post-IBR) w badaniu BGB-3111-215



Analiza V / data odcięcia danych (cut-off): bd

7.2.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane z wczesnych okresów raportowania z badania BGB-3111-215 wskazują, że u większości chorych dochodziło do stabilizacji choroby, bądź utrzymania lub pogłębienia odpowiedzi na leczenie (Tabela 52).

Tabela 52.
Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Kohorta 1 (post-IBR)	Kohorta 2 (post-AKA±IBR)	Ref.
		ZAN	ZAN	
		n/N (%)	n/N (%)	
Ocena badacza (IA)				
DCR	Analiza I / 01.06.2020	10/10 (100)	nd	[33]
	Analiza II / 01.11.2020	bd (100)	bd (100)	[36]
Pogłębienie odpowiedzi	Analiza I / 01.06.2020	6/10 (60)	nd	[33]
PR	Analiza IV / 07.06.2021		20/48 (42)	[34]
CR+CRi	Analiza V / bd	0/bd (0)	0/bd (0)	[39]

7.2.3. Bezpieczeństwo

W krótkim okresie obserwacji badania BGB-3111-215, zdarzenia niepożądane zareportowano u 59% pacjentów, w tym u 12% chorych stwierdzono zdarzenia o nasileniu w stopniu ≥ 3 . Najczęściej raportowanymi AE były zawroty głowy, kaszel oraz krwotoki i infekcje (Tabela 53). Dla I okresu obserwacji, wystąpił nawrót tylko jednego AE związanego z uprzednią nietolerancją ibrutynibu (migotanie przedsionków) (Tabela 54), przy czym miało ono mniejsze nasilenie niż zdarzenie pierwotne (Tabela 55).

Tabela 53.
Podsumowanie wyników bezpieczeństwa w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Kohorta 1 (post-IBR)	Kohorta 2 (post-AKA±IBR)	Ref.
		ZAN	ZAN	
		n/N (%)	n/N (%)	
AE ogółem				
AE ogółem	Analiza I / 01.06.2020	10/17 (59)	nd	[33]
AE ≥ 3 . stopnia	Analiza I / 01.06.2020	2/17 (12)	nd	[33]
SAE ogółem	Analiza I / 01.06.2020	0/17 (0)	nd	[33]
Modyfikacja dawki z powodu AE	Analiza I / 01.06.2020	0/17 (0)	nd	[33]
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Analiza I / 01.06.2020	0/17 (0)	nd	[33]
	Analiza II / 01.11.2020		0/34 (0)	[36]
Zaprzestanie terapii z powodu nawrotu AE związanego z podawaniem IBR	Analiza V / bd	0/44 (0)	0/bd (0)	[39]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Kohorta 1 (post-IBR)	Kohorta 2 (post-AKA±IBR)	Ref.
		ZAN	ZAN	
		n/N (%)	n/N (%)	
Zgony ogółem	Analiza I / 01.06.2020	0/17 (0)	nd	[33]
	Analiza II / 01.11.2020	0/34 (0)		[36]
Zgon z powodu AE	Analiza V / bd	0/44 (0)	0/5 (0)	[39]
Szczegółowe AE bez względu na stopień nasilenia raportowane przez ≥10% pacjentów				
Zawroty głowy	Analiza I / 01.06.2020	3/17 (18)	nd	[33]
Kaszel	Analiza I / 01.06.2020	2/17 (12)	nd	[33]
Szczegółowe AE ≥3. stopnia				
Neutropenia	Analiza I / 01.06.2020	1/17 (6)	nd	[33]
Omdlenie	Analiza I / 01.06.2020	1/17 (6)	nd	[33]
Szczegółowe AESI				
Krwotoki	Analiza I / 01.06.2020	3/17 (18)	nd	[33]
Infekcje	Analiza I / 01.06.2020	3/17 (18)	nd	[33]
Anemia	Analiza I / 01.06.2020	1/17 (6)	nd	[33]
Neutropenia	Analiza I / 01.06.2020	1/17 (6)	nd	[33]
Migotanie przedsionków	Analiza I / 01.06.2020	1/17 (6)	nd	[33]

Tabela 54.

Nawroty zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem ibrutynibu i/lub akalabrutynibu podczas terapii zanubrutynibem w badaniu BGB-3111-215

Rodzaj AE	Analiza / data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Kohorta 1 (post-IBR)	Kohorta 2 (post-AKA±IBR)	Ref.
		ZAN	ZAN	
		n/N zdarzeń (%)	n/N zdarzeń (%)	
AE ogółem	Analiza I / 01.06.2020	1/31 (3)	nd	[33]
Migotanie/trzepotanie przedsionków	Analiza I / 01.06.2020	1/5 (20)	nd	[33]
Wzrost transaminaz	Analiza I / 01.06.2020	0/3 (0)	nd	[33]
Nadciśnienie	Analiza I / 01.06.2020	0/3 (0)	nd	[33]
Zmęczenie	Analiza I / 01.06.2020	0/3 (0)	nd	[33]
Nudności	Analiza I / 01.06.2020	0/2 (0)	nd	[33]
Ból stawów	Analiza I / 01.06.2020	0/2 (0)	nd	[33]
Skurcze mięśni	Analiza I / 01.06.2020	0/2 (0)	nd	[33]
Neutropenia	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Ból głowy	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Pęknięcie błony maziowej	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Zawroty głowy	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Wymioty	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Ból kości	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Stłuczenie	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Obrzęk	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Ból mięśni	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Wysypka krostkowa	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]
Ropień podskórny	Analiza I / 01.06.2020	0/1 (0)	nd	[33]

Tabela 55.
Stopień nasilenia nawrotu zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem ibrutynibu i/lub akalabrutynibu podczas terapii zanubrutynibem w badaniu BGB-3111-215

Nawrót AE	Nasilenie nawrotu	Analiza / data odjęcia danych (<i>cut-off</i>)	Kohorta 1 (post-IBR)	Kohorta 2 (post-AKA±IBR)	Ref.
			ZAN	ZAN	
			n/N zdarzeń (%)	n/N zdarzeń (%)	
AE ogółem	Niższy stopień	Analiza I / 01.06.2020	1/1 (100)	nd	[33]
	Taki sam stopień		0/1 (0)	nd	[33]
	Wyższy stopień		0/1 (0)	nd	[33]
Migotanie/trzepotanie przedsionków	Niższy stopień	Analiza I / 01.06.2020	1/1 (100)	nd	[33]
	Taki sam stopień		0/1 (0)	nd	[33]
	Wyższy stopień		0/1 (0)	nd	[33]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

7.3.3. Zestawienie jakościowe

Ze względu na zidentyfikowane różnice w badaniach BGB-3111-315 oraz Jones 2018 w odniesieniu do charakterystyk wyjściowych populacji (pacjenci z nietolerancją IBR oraz po progresji IBR), liczby i rodzaju uprzednich linii leczenia oraz odmienne okresy obserwacji, wnioskowanie o względnej skuteczności ZAN i VEN nie jest możliwe. Wyniki zestawienia jakościowego poglądowo przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.1)

7.4. Podsumowanie



Tabela 58.
Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności ZAN w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami

ZAN	Rodzaj porównania	PFS	OS
		HR [95% CI]	HR [95% CI]
IBR	H2H	0,64 [0,48; 0,85]	0,76 [0,51; 1,11]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		



8. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

9.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu, a także wenetoklaksu, obinutuzumabu, chlorambucylu, rytuksymabu, bendamustyny, ibrutynibu oraz akalabrutynibu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Odnalezione komunikaty i informacje dotyczące wyżej wymienionych leków przedstawiono poniżej. Przeszukania alertów dokonano w dniu: 12 stycznia 2023 r.

Wenetoklaks

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument dotyczący produktu Venclyxto®, który przedstawiał zaktualizowane zalecenia dotyczące zespołu rozpadu guza (TLS) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, przypominając jednocześnie, że przypadki TLS zakończone zgonem obserwowano również u pacjentów z najmniejszą dawką wenetoklaksu [44].

Obinutuzumab

Zarówno na stronie URPL, jak i EMA odnaleziono dokument dotyczący zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Gazyvaro®. Dodano informacje o ryzyku zaburzeń krwi i układu krzepnięcia (zaburzenia krzepnięcia, w tym rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe) [45].

Dodatkowo FDA, opublikowało ostrzeżenie dotyczące stosowania obinutuzumabu, sygnalizując potencjalne sygnały poważnego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa ww. substancji czynnej – tj. przypadki zapalenia jelita grubego [46].

Rytuksymab

Na stronie URPL odnaleziono trzy dokumenty dotyczące zmian w ChPL oraz w zakresie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. W ww. dokumentach opisano specjalne środki ostrożności oraz działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej oraz zespołem Stevensa-Johnsona. Ponadto uwzględniono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

w zakresie działań niepożądanych związanych z wlewem dożylnym. Określono też zalecenia dotyczące wykonywania badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z planowanym rozpoczęciem terapii produktem MabThera [47–49].

Ponadto FDA, opublikowało ostrzeżenie dotyczące stosowania rytuksymabu, sygnalizując potencjalne sygnały poważnego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa ww. substancji czynnej – tj. przypadki zapalenia jelita grubego [46].

Bendamustyna

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument dotyczący zwiększonej śmiertelności zaobserwowanej w badaniach klinicznych, głównie w wyniku zakażeń oportunistycznych [50].

Ibrutynib

Na stronie URPL odnaleziono jeden dokument dotyczący zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Imbruvica®. Dodano informację o ryzyku wystąpienia przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu E, które może mieć przebieg przewlekły (podobnie FDA sugeruje zwrócenie uwagi na hepatotoksyczność i występowanie przypadków arytmii komorowej [51]). W ulotce dla pacjenta zawarto informację, że podczas stosowania leku Imbruvica® mogą występować zakażenia wirusowe, bakteryjne bądź grzybicze [52]. Oprócz ww. dokumentu, zarówno na stronie URPL, jak i EMA opublikowano komunikat skierowany do pracowników ochrony zdrowia ws. produktu Imbruvica®, który wskazuje na zwiększone ryzyko śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca i jego niewydolności [53]. W ww. komunikacie dodano informacje dotyczące aktualizacji ChPL, tj. czynników ryzyka, monitorowania i postępowania w przypadku toksyczności kardiologicznej oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawki [53].

Dla chlorambucylu i akalabrutynibu nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa na stronie URPL i EMA. Jednak chlorambucyl, zgodnie ze stanowiskiem FDA, znajduje się na wykazie leków wywołujących ciężkie i toksyczne uszkodzenia wątroby (*Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIst) dataset*) [54]. Natomiast w przypadku leczenia akalabrutynibem, FDA sugeruje szczególną ostrożność ze względu na ryzyko TLS oraz zapalenia płuc [55].

9.2. Raportowane działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tabela 60) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane związane ze stosowaniem zanubrutynibu, wenetoklaksu, obinutuzumabu, chlorambucylu, rytuksymabu, bendamustyny, ibrutynibu, akalabrutynibu (ADR, *adverse drug reaction*). Do tej pory zgłoszono łącznie 594 ADR w związku z zanubrutynibem (2016-2022), 24 098 ADR związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (lata 2011-2022), 5 994 ADR dla obinutuzumabu (lata 2011–2022), 2 492 ADR dla chlorambucylu (lata 1969-2022), 112 167 ADR dla rytuksymabu (lata 1999-2022), 12 691 ADR dla

bendamustyny (lata 1996-2022), 53 895 ADR dla ibrutynibu (lata 2013-2022) a 3 057 ADR w związku ze stosowaniem akalabrutynibu (lata 2016-2022) [56].

Tabela 60.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 12.01.2023 r.) [56]

Kategoria	ZAN (2016-2022)	VEN (2011-2022)	OBI (2011-2022)	CLB (1969-2022)	RTX (1999-2022)	BEND (1996-2022)	IBR (2013-2022)	AKA (2016-2022)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	65	4 230	1 315	622	16 945	2 984	5 090	353
Zaburzenia sercowe	42	1 097	480	79	6 337	659	6 237	239
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	63	10	14	307	29	99	6
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	7	164	41	18	939	70	745	24
Zaburzenia endokrynologiczne	-	33	7	5	406	23	211	6
Choroby oczu	9	283	70	36	2 285	133	2 245	46
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	106	3 156	738	247	14 214	1 531	9 593	445
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	150	9 593	1 773	508	37 000	3 797	17 605	1 367
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	5	339	137	94	2 085	282	702	35
Zaburzenia układu odporności	5	385	305	78	7 036	474	970	53
Zakażenia i zarażenia	159	4 867	1 194	406	24 737	2 899	11 144	341
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	136	5 368	1 052	229	17 569	1 279	10 623	385
Badania laboratoryjne	68	4 321	1 029	196	13 054	1 447	8 767	467
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	28	1 803	361	79	4 063	719	2 934	154
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	45	1 125	270	65	8 819	383	6 103	266
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	33	2 869	312	249	7 344	1 242	3 692	233
Zaburzenia układu nerwowego	69	1 797	585	259	12 527	1 015	7 054	508
Ciąża, połóg i okołoporodowe	-	4	1	1	555	3	14	-
Zaburzenia psychiczne	16	677	125	76	2 993	251	2 291	112
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	23	811	156	58	3 396	522	2 575	85
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	-	109	27	20	591	27	586	22
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	40	1 800	783	222	16 556	1 192	6 541	242
Choroby skóry i tkanki podskórnej	69	1 100	462	418	15 955	1 902	7 183	298
Procedury chirurgiczne i medyczne	12	2 575	34	33	940	85	4 867	25
Choroby naczyniowe	25	836	576	84	8 540	662	3 980	202

9.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. W tabeli poniżej (Tabela 61) zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów.

Tabela 61.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Zanubrutynib [57]
<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko krwotoku, szczególnie u pacjentów stosujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe: konieczne monitorowanie pod kątem objawów krwawienia (+ morfologia) i modyfikacja dawki zanubrutynibu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ≥ 3 stopnia; nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów wit. K; • Ryzyko zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych lub posocznicy oraz zakażeń oportunistycznych w monoterapii zanubrutynibem (≥ 3 stopnia jak np. zapalenie płuc czy WZW B): należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić status zakażenia HBV, w przypadku wystąpienia ww. zakażenia – postępowanie zgodne z ChPL; należy monitorować pacjentów pod kątem objawów i wdrożyć adekwatne leczenie; • Ryzyko cytopenii (stopnia 3. lub 4.) w monoterapii: należy raz w miesiącu monitorować morfologię krwi; • Ryzyko drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (najczęściej raka skóry): należy stosować środki chroniące przed słońcem; • Ryzyko migotania/trzepotania przedsionków (szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami): należy monitorować pacjenta pod kątem objawów i wdrożyć stosowne leczenie; • Rzadkie ryzyko TLS: należy ocenić istotne zagrożenia i wdrożyć odpowiednie środki ostrożności wraz z uważnym monitorowaniem pacjentów i w razie konieczności odpowiednim leczeniem; • Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.
Wenetoklaks [58]
<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia TLS: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie produktu wenetoklaksu. • Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia: należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego. • Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu: należy monitorować pacjentów pod kątem zakażenia, w przypadku jego podejrzenia zastosować odpowiednie leczenie i rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania wenetoklaksu • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B. • Ryzyko zmniejszenia skuteczności podczas stosowania z induktorami CYP3A4. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.
Obinutuzumab [59]
<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym ciężkich i zagrażających życiu: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych, z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/ml), jak i >6 punktów w skali CIRS. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem należy podjąć działania opisane w ChPL. Należy zaprzestać podawania obinutuzumabu w przypadku wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów ze strony układu oddechowego, reakcji związanych z wlewem 4. stopnia, powtórnym reakcji związanych z wlewem 3. stopnia. Pacjentów z chorobami współistniejącymi płuc lub serca należy ściśle monitorować w trakcie wlewu i po nim. • Ryzyko niedociśnienia tętniczego: należy rozważyć wstrzymanie podawania leku przeciwnadciśnieniowego na 12 h przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu obinutuzumabu, w tym u pacjentów z wysokim ryzykiem przelomu nadciśnieniowego po uprzednim rozważeniu korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego. • Ryzyko nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych: w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy zakończyć wlew, a dalsze leczenie obinutuzumabem powinno zostać zaprzestane. • Ryzyko TLS: pacjenci z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych i/lub zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <70 ml/min) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza, obejmujące odpowiednie nawodnienie, podanie leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego na 12–24 h przed rozpoczęciem wlewu. Pacjentów z wysokim ryzykiem zespołu rozpadu guza należy uważnie monitorować pod kątem czynności nerek, stężenia kwasu moczowego i potasu. • Ryzyko neutropenii, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu oraz neutropenii z gorączką, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: należy ściśle monitorować aż do ustąpienia objawów. Leczenie neutropenii należy prowadzić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki obinutuzumabu, zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej, przeciwwirusowej i przeciwgrzybiczej.

- **Ryzyko małopłytkowości, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:** należy monitorować pacjentów pod kątem małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie 1. cyklu leczenia, a w przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu małopłytkowości, należy rozważyć opóźnienie podania obinutuzumabu, przetoczenie preparatów krwiopochodnych, a przed pierwszym cyklem – zasadność stosowania leków mogących pogarszać stany związane z małopłytkowością.
- **Ryzyko pogorszenia współistniejących chorób serca, w tym wystąpienia zdarzeń takich jak dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał serca i niewydolność mięśnia sercowego, w tym prowadzących do zgonu:** należy monitorować pacjentów z chorobami serca oraz zachować ostrożność przy ich nawadnianiu.
- **Ryzyko zakażeń, w tym ciężkich i zakończonych zgonem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i ocena >6 punktów w skali CIRIS:** należy zachować ostrożność w stosowaniu obinutuzumabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie i podawać go w trakcie czynnego zakażenia,
- **Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym prowadzącego do piorunującego zapalenia wątroby typu B, niewydolności wątroby i zgonu:** przed rozpoczęciem leczenia obinutuzumabem należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Pacjentów zakażonych należy skonsultować z hepatologiem lub specjalistą chorób zakaźnych i postępować zgodnie ze standardami leczenia.
- **Ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii:** leczenie obinutuzumabem należy wstrzymać w przypadku podejrzenia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz bezwzględnie zakończyć leczenie w przypadku jej potwierdzenia; należy również rozważyć ograniczenie lub zakończenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej.
- **Nie zaleca się podawania żywych lub atenuowanych szczepionek wirusowych podczas leczenia obinutuzumabem lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.** Niemowlęta matek poddanych w trakcie ciąży ekspozycji na obinutuzumab należy monitorować pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie podawać im szczepionek aż do uzyskania przez nie prawidłowych wartości liczby limfocytów B.

Chlorambucyl [60]

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

Rytuksymab [61–63]

- **Ryzyko występowaniem reakcji związanych z wlewem** które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.
- **Ryzyko występowania objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca:** należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.
- **Pomimo że rytuksymab stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi < 1,5 x 10⁹ /l i (lub) liczba płytek wynosi < 75 x 10⁹/l, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów.**
- **Ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji, w tym zakończonych zgonem.** Rytuksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne).
- **Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych,** takich jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym: w przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z terapią, leczenie rytuksymabem powinno być na stałe przerwane.

Bendamustyna [64–66]

- **Ryzyko zahamowania czynności szp ku.** W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio >4000/μl i >100 000/μl
- **Ryzyko wystąpienia ciężkich i kończących się zgonem zakażeń,** w tym bakteryjnych (posocznica, zapalenie płuc) i zakażeń oportunistycznych, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV).
- **Ryzyko występowania przedłużonej limfopenii (<600/μl) oraz zmniejszenie liczby (<200/μl) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia.** Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, gdy chlorowodorek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Po wdrożeniu leczenia bendamustyną chlorowodorkiem u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowala reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon.
- Ryzyko odczynów skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustynę chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (*Stevens–Johnson syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem.
- W trakcie leczenia bendamustyną chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG.
- Ryzyko TLS: Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta.
- Ryzyko odczynów anafilaktycznych w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodorku. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne.

Ibrutynib [67]

- Ryzyko wystąpienia zdarzeń krwotocznych u pacjentów ibrutynibem, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzczaszkowy, krwiomocz.
- Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z ibrutynibem.
- Ryzyko leukostazy u pacjentów leczonych ibrutynibem. Duża liczba krążących limfocytów (>400 000/μl) może powodować zwiększone ryzyko leukostazy. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania ibrutynibu. Należy dokładnie obserwować pacjentów.
- Ryzyko pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii ibrutynibem. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia ibrutynibem zostanie przerwana lub zakończona.
- Ryzyko wystąpienia zakażeń (w tym posocznicy, posocznicy neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię.
- Ryzyko wystąpienia toksycznego działania na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych ibrutynibem występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.
- Ryzyko wystąpienia, związanych z leczeniem, cytopenii stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość): należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.
- Ryzyko wystąpienia przypadków śródmiąższowej choroby płuc: należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie ibrutynibu i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca zakończonych zgonem. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 wg ECOG lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym.
- Ryzyko występowania incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwienego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich.
- Ryzyko występowania TLS: zagraża pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem; należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.
- Ryzyko wystąpienia raków skóry niebędących czerniakami: należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego: należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych ibrutynibem i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii ibrutynibem.
- Ryzyko wystąpienia HLH (w tym przypadki śmiertelne): Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.

Akalabrutynib [68]

- Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń krwotocznych, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów.
- Ryzyko wystąpienia cytopenii o nasileniu 3. lub 4. stopnia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość: należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi.
- Ryzyko wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry i nowotworów złośliwych o lokalizacji innej niż skóra: należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce.
- Ryzyko wystąpienia migotania / trzepotania przedsionków: należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

10. Ograniczenia

1. Główne badania kliniczne dla ZAN (SEQUOIA, ALPINE) zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej niż wnioskowana, gdyż kryteria kwalifikacji umożliwiały również uczestnictwo chorych na SLL. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż większość włączonych badanych stanowiłi pacjenci z PBL, a obie choroby nie różnią się pod względem przebiegu klinicznego i sposobu postępowania.
2. Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że w badaniach rejestracyjnych ZAN porównywano z opcjami terapeutycznymi stanowiącymi komparatory w warunkach polskich tj. z BEND+RTX [REDACTED] oraz z IBR w [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].
3. Wnioskowanie nt. względnej skuteczności ZAN w porównaniu do VEN w populacji nietolerującej IBR jest niemożliwe, ze względu na niezgodność charakterystyk populacji oraz rozbieżności w raportowaniu punktów końcowych.
4. Główne badania kliniczne dla ZAN (SEQUOIA, ALPINE) były prowadzone metodą otwartej próby, przy czym zastosowanie zaślepienia w obydwu badaniach nie było możliwe, ze względu na odmienne schematy dawkowania i podawania leków (SEQUOIA) oraz różnice w zakresie modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności (ALPINE). Ponadto ze względu na zastosowanie oceny progresji i odpowiedzi na leczenie przez zaślepioną, niezależną komisję, brak zaślepienia prawdopodobnie nie miał znaczącego wpływu na uzyskane wyniki skuteczności.
5. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania dla ZAN mają status badań niezakończonych (SEQUOIA, ALPINE, BGB-3111-215), a ze względu na stosunkowo dobre rokowanie (I linia leczenia) oraz krótki okres obserwacji, dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe, dlatego wnioskowanie o wpływie terapii na przeżycie całkowitego na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym analizę OS jest możliwość leczenia ZAN u pacjentów z potwierdzoną progresją po BEND+RTX w badaniu SEQUOIA.
6. W przypadku pacjentów [REDACTED] ze stwierdzoną obecnością del17p w badaniu SEQUOIA nie zastosowano ramienia kontrolnego, z uwagi na fakt, iż u tych pacjentów chemioimmunoterapia jest przeciwwskazana. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w populacji bez i z del17p były bardzo zbliżone, a liczebność próby pacjentów z del17p bardzo duża (n = 111) w porównaniu z wcześniejszymi badaniami dla innych terapii celowanych w terapii uprzednio nieleczzonej PBL.
7. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w głównych badaniach dla ZAN były zastępcze punkty końcowe (PFS, ORR). Niemniej jednak należy zauważyć, iż są to standardowe punkty końcowe dla oceny skuteczności terapii w PBL wg wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych w PBL [69], jak i EMA [70] akceptuje wybór tych punktów końcowych w przypadku wskazań

hematologicznych. Wybór OS jako I-rzędowego punktu końcowego byłby zasadniczo niemożliwy ze względów etycznych, związanych z koniecznością rekrutacji bardzo dużej próby do badania i jego czasem trwania, by wykazać istotne statystycznie różnice, a także brakiem możliwości stosowania kolejnych linii leczenia.

8. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań nt. efektywności rzeczywistej ZAN oraz opublikowanych przeglądów systematycznych w zakresie zgodnym z niniejszą analizą kliniczną.
9. W czasie ekstrakcji napotymano na nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami. W przypadku braku możliwości wyjaśnienia przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacją główną a raportami – prezentowano obie wartości.

11. Podsumowanie

POPULACJA [REDAKTOWANE]

Dostępne wyniki porównania bezpośredniego (SEQUOIA) wskazują, że w [REDAKTOWANE] w porównaniu do BEND+RTX przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie, w tym również odsetka pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 30 miesięcy (85% vs 59%). Terapia ZAN związana była również z korzystniejszym wpływem niż BEND+RTX na jakość życia mierzoną kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 w zakresie ogólnego wyniku oraz poszczególnych domen (funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie, ból, nudności i wymioty, biegunki) w 24 tyg. terapii. Skuteczność ZAN u pacjentów z del17p była porównywalna do skuteczności tego leku uzyskanej w grupie chorych bez del17p.

ZAN w porównaniu do schematu BEND+RTX cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, co manifestowało się redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, związanych z leczeniem, zawiązanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia, ciężkich, ciężkich związanych z leczeniem oraz specjalnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia. W grupie ZAN niższe było ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki. Obie terapie cechują się odmiennym profilem działań niepożądanych – u pacjentów leczonych ZAN istotnie rzadziej niż w grupie BEND+RTX raportowano zdarzenia hematologiczne (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowe (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) oraz żołądkowo-jelitowe (zaparcia, nudności, wymioty), natomiast częściej obserwowano stłuczenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, nadciśnienie tętnicze oraz rozwój wtórnego nowotworu skóry (rak podstawnokomórkowy). Należy jednak zauważyć, iż podwyższona częstość ww. zdarzeń u pacjentów leczonych ZAN zazwyczaj miała charakter łagodny, jedynie częstość nadciśnienia tętniczego ≥ 3 . stopnia była znamienne podwyższona w porównaniu do BEND+RTX.

POPULACJA [REDAKTOWANE]

Wyniki porównania bezpośredniego (ALPINE) [REDAKTOWANE] wskazują, że ZAN w porównaniu do IBR prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz wydłużenia czasu do niepowodzenia leczenia, a także zwiększa odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie. Terapia ZAN związana była również z korzystniejszym niż IBR wpływem na jakość życia mierzoną

kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 po 13 cyklach leczenia. Ograniczone dane pochodzące z badań jednoramiennych sugerują, że ZAN może być również odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów nietolerujących ibrutynibu i akalabrutynibu.

Należący do inhibitorów BTK nowszej generacji ZAN cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa od IBR, co odzwierciedla się mniejszym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz epizodów sercowo-naczyniowych. W konsekwencji leczenie ZAN w porównaniu do IBR może być kontynuowane dłużej, a odsetki pacjentów zmuszonych do zaprzestania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym sercowo-naczyniowych były istotnie niższe niż w przypadku IBR. Z uwagi na fakt, iż PBL dotyczy przede wszystkim chorych w podeszłym wieku, o podwyższonym ryzyku wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, korzystniejszy profil kardiologiczny może mieć szczególne znaczenie w wyborze preferowanej terapii. Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje ponadto, że u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do IBR istotnie rzadziej raportowano biegunki, migotania przedsionków i skurcze mięśni, częściej natomiast obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych.



12. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów [REDACTED]

[REDACTED]. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wykazała, że odpowiednimi komparatorami w [REDACTED]

są: ibrutynib (IBR), akalabrutynib (AKA), wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI), bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) oraz chlorambucyl z rytuksymabem (CLB+RTX), natomiast w [REDACTED]: ibrutynib (IBR), akalabrutynib (AKA), wenetoklaks z rytuksymabem (VEN+RTX), bendamustyna z rytuksymabem (BEND+RTX) oraz wenetoklaks w monoterapii (VEN) [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd literatury zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano 3 badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu HTA. Odnalezione badania dotyczyły porównania ZAN względem BEND+RTX w [REDACTED] (SEQUOIA), ZAN względem IBR u pacjentów [REDACTED] (ALPINE), a także oceny bezpieczeństwa i wstępnej skuteczności ZAN u pacjentów nietolerujących ibrutynibu lub akalabrutynibu (BGB-3111-215). [REDACTED]

[REDACTED] Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Główne badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ZAN (SEQUOIA, ALPINE) wskazują na wysoką skuteczność ocenianej interwencji w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do BEND+RTX [REDACTED]

[REDACTED] oraz w porównaniu do IBR w [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analiz w podgrupach wskazują, że korzyści z terapii ZAN dotyczyły całej populacji badań, niezależnie od ew. różnic charakterystyce wyjściowej pacjentów m.in. ze względu na wiek, region geograficzny oraz wybrane zaburzenia cytogenetyczne. Dodatkowe korzyści z zastosowania ZAN odnotowywano także w zakresie długości trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia leczenia, a także wybranych aspektów jakości życia.

Badanie SEQUOIA było randomizowane jedynie w obrębie pacjentów bez del17p, natomiast skuteczność ZAN w populacji z obecnością del17p oceniano w ramach dodatkowego ramienia (kohorta 2) bez grupy kontrolnej, z uwagi na negatywne rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej odnośnie do stosowania chemioimmunoterapii w tej grupie chorych. Efekty terapeutyczne ZAN w grupie

pacjentów z del17p były analogiczne jak u pacjentów bez del17p, co świadczy o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji, niezależnie od obecności tego zaburzenia cytogenetycznego. Jednocześnie należy zauważyć, iż kohorta 2 w badaniu SEQUOIA obejmowała 110 pacjentów, stanowiąc największą dotychczas zebraną grupę chorych z del17p spośród dotychczas prowadzonych badań klinicznych w populacji uprzednio nieleczonej PBL. We wcześniejszych badaniach, obecność del17p stwierdzano u nie więcej niż 10% chorych, co przekładało się na nie więcej niż kilkunastu pacjentów z del17p (np. ALLIANCE dla ibrutynibu oraz ELEVATE-TN dla akalabrutynibu). Duża grupa chorych z del17p w badaniu SEQUOIA oraz wysoka spójność wyników z populacją bez del17p, zwiększa wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności ZAN w szerokiej grupie pacjentów uprzednio nieleczonych z powodu PBL, niezależnie od obecności zaburzeń cytogenetycznych.

Obydwa badania randomizowane, włączone do analizy klinicznej były prowadzone metodą otwartej próby, co potencjalnie może wpływać na uzyskane wyniki związane z oceną subiektywnych punktów końcowych, takich jak progresja i odpowiedź na leczenie. Niemniej jednak zastosowanie zaślepienia w przypadku obydwu badań uznano za niemożliwe, ze względu na odmienne schematy dawkowania i podawania leków w badaniu SEQUOIA oraz różnice w zakresie modyfikacji dawki stosowanych terapii w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem w badaniu ALPINE. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, w obydwu badaniach ocena progresji i odpowiedzi na leczenie była dodatkowo przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję. Uzyskane wyniki w zakresie ww. punktów końcowych były wysoce spójne pomiędzy niezależną komisją a badaczem, co potwierdza wiarygodność uzyskanych wyników, mimo braku zaślepienia.

W badaniach SEQUOIA i ALPINE potwierdzono przewagę ZAN nad BEND+RTX i IBR w odniesieniu do odpowiedzi ogólnych i częściowych, jednak nie całkowitych, co jest zgodne z dotychczasową wiedzą na temat mechanizmu działania inhibitorów BTK, w przypadku których całkowita odpowiedź jest rzadko obserwowana w ciągu pierwszych 3 lat trwania. Jak wskazują dane z badań nad ibrutynibem, częstość uzyskiwania całkowitej remisji nie przekracza zwykle 2% w pierwszych dwóch latach leczenia [71], natomiast w dłuższym horyzoncie czasowym, odsetki te wzrastają nawet do ok. 35% w populacji uprzednio nieleczonej i do ok. 10% u pacjentów opornych lub nawrotowych [72]. Mediana czasu do całkowitej odpowiedzi na ibrutynib szacowana jest natomiast na 38 mies. w populacji uprzednio nieleczonej i 28 mies. w opornej/nawrotowej [72]. Wobec powyższego dane z dłuższego okresu obserwacji niż dotychczas opublikowane (ok. 26–30 mies.) są wymagane dla wiarygodnej oceny częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi dla ZAN. Ponadto należy również mieć na uwadze, że dotychczas zaraportowane odsetki całkowitej remisji dla ZAN w badaniu SEQUOIA oraz ALPINE mogą być niedoszacowane, ze względu na trwającą w trakcie badania pandemię COVID-19, która mogła uniemożliwić przeprowadzanie biopsji szpiku kostnego, wymaganej dla potwierdzenia całkowitej remisji w przypadku niektórych pacjentów i ośrodków [21].

Pomimo potwierdzonej wyższej skuteczności ZAN nad komparatorami w zakresie opóźniania progresji oraz uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, co wynika ze specyfiki problemu

zdrowotnego, a w konsekwencji zalecaniej konstrukcji badań klinicznych wymaganych do rejestracji. Rokowanie odnośnie do przeżycia całkowitego w PBL jest stosunkowo korzystne, a szacowane 5-letnie przeżycie całkowite w badaniach klinicznych dla aktualnie dostępnych leków celowanych (IBR, AKA, VEN+OBI) przekracza 80% w populacji pacjentów obciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka. W dużej mierze wynika to z dostępności licznych opcji terapeutycznych o potwierdzonej skuteczności, które mogą być zastosowane sekwencyjnie po wystąpieniu progresji. Tym samym efekt terapeutyczny danego leku najlepiej odzwierciedla przeżycie wolne od progresji, podczas gdy przeżycie całkowite odzwierciedla raczej skuteczność leczenia danej jednostki chorobowej aktualnie dostępnymi metodami (skuteczność sekwencji leczniczej dostępnej w danym okresie czasu). Potwierdzają to dane z badań dla schematu CLB+OBI, dla którego 5-letnie przeżycie całkowite w badaniu CLL-11 (przeprowadzonym w latach 2009–2017) oszacowano na około 66%, a ten sam schemat w kolejnych badaniach prowadzonych ok. 5–10 lat później uzyskał 5-letnie przeżycie całkowite przekraczające 80% [73, 74]. W dużej mierze wynikało z faktu, że w międzyczasie pojawiły kolejne terapie celowane, które można było stosować po wystąpieniu progresji choroby. Z tego też względu, przeżycie całkowite, mimo iż bez wątplenia jest punktem istotnym klinicznie, bardzo rzadko jest wybierane jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dedykowanych PBL, gdyż dla wykazania różnic w efektywności klinicznej konieczne byłoby prowadzenia badań bardzo długotrwałych oraz na bardzo dużych populacjach. Najczęściej ocena skuteczności oparta jest przede wszystkim o aspekty związane z progresją i odpowiedzią na leczenie [69], a podejście to jest akceptowane przez urzędy regulatorowe [70]. Podejście takie pozwala w miarę szybko uzyskać wiarygodną informację na temat odległych efektów terapii, gdyż PFS czy ORR w PBL stanowią właściwe surogaty dla przeżycia całkowitego, dla którego różnice pojawiają się zazwyczaj w okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat.

Dostępne dane wskazują, że jednym z kluczowych ograniczeń w leczeniu PBL była konieczność zaprzestania terapii z powodu nietolerancji, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w podeszłym wieku oraz obciążonych dodatkowymi schorzeniami. Stąd też optymalnym rozwiązaniem jest stosowanie już w I linii leczenia, schematów o wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji. Pomimo postępujących na przestrzeni lat zmian w polskiej opiece zdrowotnej nad pacjentami PBL, przeżycie polskich chorych na PBL pozostaje znacząco gorsze w stosunku do innych krajów, co może wynikać z ograniczonego dostępu do terapii celowanych, zwłaszcza w I linii leczenia, jak również z toksyczności schematów aktualnie stosowanych. Jak wskazują bowiem dane epidemiologiczne, odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z PBL są ok. 25 pp. niższe w Polsce niż w Stanach Zjednoczonych [75, 76]. Co więcej, również obciążenie chorobą w Polsce jest wyższe w porównaniu z innymi regionami, biorąc pod uwagę, że Polska w 2019 r. była 2. na świecie krajem z największym procentowym przyrostem standaryzowanego wiekiem wskaźnika umieralności oraz utraty lat życia wskutek przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu wskutek choroby, zaraz po Jamajce. Dodatkowo, gdy w Europie Zachodniej w 2019 r. odnotowywano wyraźne spadki wskaźników umieralności i utraty lat życia w porównaniu z 1990 r., w Polsce odnotowano roczny przyrost ww. wskaźników o ponad 5% [4].

Aktualnie dostępne schematy zapewniają stosunkowo korzystne rokowanie odnośnie do przeżycia całkowitego, a nawet przeżycia wolnego od progresji, natomiast cechują się istotną toksycznością,

dlatego istnieje niezaspokojona potrzeba związana z dostępem do terapii o wysokiej skuteczności oraz dobrej tolerancji. Zanubrutynib stanowi opcję terapeutyczną o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w stosunku do chemioimmunoterapii (BEND+RTX) oraz inhibitorów BTK starszej generacji (IBR), co manifestowało się niższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych. ZAN istotnie rzadziej niż BEND+RTX prowadził do rozwoju zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowych (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) oraz żołądkowo-jelitowych (zaparcia, nudności wymioty), natomiast w porównaniu z IBR rzadziej raportowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym w szczególności migotanie i trzepotanie przedsionków. Wobec powyższego ZAN może być opcją chętniej wybieraną zarówno u pacjentów z istniejącymi cytopeniami w przebiegu PBL, potencjalnie źle tolerujących wlewy dożylnie oraz współistniejącymi zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, jak również u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Dodatkowo dane z badania jednoramiennego BGB-3111-215 wskazują na możliwość stosowania ZAN w przypadku stwierdzonej nietolerancji IBR lub AKA, ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Jednakże przy wyborze odpowiedniej terapii w PBL należy jednak zwrócić uwagę na podwyższone ryzyko stłuczeń, nadciśnienia tętniczego, bólu stawów oraz raka podstawnokomórkowego w porównaniu do BEND+RTX oraz zakażeń górnych dróg oddechowych w porównaniu do BEND+RTX i IBR. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie odnaleziono jednak żadnych alertów i komunikatów dla ZAN.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała przewagę ZAN nad jednymi z najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych, tj. BEND+RTX [REDACTED] oraz IBR [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED] Jak bowiem wskazuje EMA, dostępne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badania SEQUOIA i ALPINE są wystarczające dla rejestracji leku w szerokiej populacji pacjentów z PBL i brak jest naukowych argumentów przemawiających za koniecznością przeprowadzenia kolejnego badania u pacjentów uprzednio nieleczonych dla porównania ZAN i IBR [11].

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, finansowanie ZAN ze środków publicznych w Polsce w szerokim wskazaniu chorych na PBL może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej u pacjentów z PBL, gdyż ZAN pozwala uzyskać korzystne efekty w zakresie przeżycia wolnego od progresji, porównywalne lub lepsze od aktualnie dostępnego leczenia celowanego oraz zdecydowanie lepsze od chemioimmunoterapii, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Refundacja ZAN pozwoli na zwiększenie liczby dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, przeznaczonych do leczenia PBL, co w konsekwencji przełoży się na większą indywidualizację leczenia chorych przez możliwość dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta i być może przyczyni się do poprawy wskaźników umieralności z powodu PBL w Polsce, które obecnie należy do jednych najwyższych w Europie[4].

13. Wnioski

1. **ZAN stanowi skuteczną i bezpieczną** opcję terapeutyczną zarówno dla pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

PBL. W populacji uprzednio nieleczonej ZAN wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz czas utrzymywania się odpowiedzi w porównaniu do dotychczas stosowanych schematów chemioimmunoterapii oraz cechuje się porównywalną skutecznością do innych terapii celowanych. W populacji odpornej lub nawrotowej wykazano przewagę ZAN nad inhibitorem BTK starszej generacji (ibrutynib).

2. **Profil bezpieczeństwa ZAN jest korzystniejszy niż chemioimmunoterapii oraz inhibitorów BTK starszej generacji.** W porównaniu ze schematem BEND+RTX rzadziej w grupie ZAN raportowano zdarzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe oraz ogólnoustrojowe (np. gorączka, wysypka), natomiast w porównaniu z IBR rzadziej występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym m. in. migotanie przedsionków.

3. [REDACTED], co wynika ze specyfiki problemu zdrowotnego – stosunkowo dobre rokowanie oraz szerokie możliwości leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji sprawiają, że optymalnym punktem końcowym do oceny skuteczności terapii w PBL stanowi przeżycie wolne od progresji, dla której projektowane są badania kliniczne, w tym badania rejestracyjne.

14. Bibliografia

1. 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE E00BECF68732CE608634> (2.2.2021).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
7. NICE. Quality assessment for case series. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (9.2.2021).
8. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
9. Brown J, Robak T, Ghia P. (2020) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 136:11–12.
11. EMA. (2022) Assessment report. Brukinsa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (16.12.2022).
12. Ghia P, Barnes G, Yang K. P662: Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) CLL/SLL. *EHA 2022*; 10 czerwiec 2022; 6 (S3):1074–1075.
13. Greil R, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, Osterborg A. (2022) Sequoia: Ergebnisse einer randomisierten Phase-iii-studie zu Zanubrutinib versus Bendamustin +Rituximab (br) bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (CLL/SLL). *Oncology Research and Treatment* 45(Supplement 2):117–118.
14. Kahl B, Giannopoulos K, Jurczak W. CLL-137 SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/ SLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22(Supplement 2):S269-270.
15. Munir T, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) SEQUOIA: Results of a phase 3 randomised study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *British Journal Of Haematology* 197:95–96.
16. Tam C, Robak T, Ghia P. (2019) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): initial results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 134:499.
17. Tam C, Robak T, Ghia P, Kahl B, Walker P, Janowski W. (2021) Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 106(9):2354–2363.
18. Tam C, Giannopoulos K, Jurczak W. (2021) SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine+ rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood* 138:396–401.

19. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 23(8):1031–1043.
 20. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kazmierczak M, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Shadman M, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 41(5):1035–1045.
 21. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 388(4):319–332.
 22. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kaźmierczak M, Jurczak W, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy AL, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib demonstrates superior progression-free survival (PFS) compared with ibrutinib for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma (R/R CLL/SLL): results from final analysis of ALPINE randomized phase 3 study. *Blood* 140(Supplement 2):LBA-6.
 23. Brown J, Hillmen P, Eichhorst B. (2022) CLL-115 First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 22(Supplement 2):S266.
 24. Hillmen P, Brown J, Lamanna N. P663: Health-related quality of life outcomes associated with zanubrutinib vs ibrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory (RR) CLL/SLL: results from the randomized phase 3 ALPINE trial. *EHA 2022 Hybrid Congress*; 2022; 6:561–562.
 25. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. BSH22- PO52: First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomised study of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*; 2022:92–93.
 26. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J, Lamanna N, O'Brien S. (2022) First Interim Analysis Of ALPINE Study: Results Of A Phase 3 Randomized Study Of Zanubrutinib Vs Ibrutinib In Patients With Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (CLL / SLL). *Oncology Research and Treatment* 45(Supplement 1):142–143.
 27. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. First interim analysis of ALPINE study: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *XIX International Workshop On Chronic Lymphocytic Leukemia 2021*; czerwiec 2021.
 28. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J. First interim analysis of ALPINE study: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (LB19000). *EHA 2021*; 2021.
 29. Hillmen P, Brown J, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien S, Qiu L. (2020) ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncology* 16(10):517–523.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
33. Shadman M, Sharman JP, Levy MY, Misleh J, Zafar SF, Freeman BB, Burke JM, Cultrera JL, Yimer HA, Chen D-Y, Zhang X, Cohen A, Ro S, Huang J, Flinn IW. (2020) Phase 2 Study of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies Intolerant to Ibrutinib/Acalabrutinib. *Blood* 136(Supplement 1):51–52.
 34. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter R, Burke JM, Cultrera JL, Misleh J, Zafar SF, Freeman B, Rao SS, Yimer H, Chaudhry A, Gandhi MD, Guthrie TH, Kingsley E, i in. (2021) Phase 2 study of zanubrutinib in BTK inhibitor-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Blood* 138(Supplement 1):1410–1410.
 35. Shadman M, Sharman J, Levy M. (2021) Zanubrutinib in patients with B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. *Leukemia & Lymphoma* 62:S117–S118.
 36. Shadman M, Sharman JP, Levy MY, Porter R, Zafar SF, Burke JM, Chaudhry A, Freeman BB, Misleh JG, Yimer HA, Cultrera JL, Guthrie TH, Kingsley E, Rao SS, Chen D-Y, i in. (2021) Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. *JCO* 39(15_suppl):e19506–e19506.

37. Shadman M, Sharman J, Levy M. (2021) Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated bcell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. *Hematological Oncology* 39:192–194.
38. Shadman M, Sharman JP, Levy MY. EP642: Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. *EHA 2021*; 2021.
39. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, Misleh J, Kingsley EC, Yimer HA, Freeman B, Rao SS, Chaudhry A, Tumula PK, Gandhi MD, Manda S, i in. (2022) Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *The Lancet Haematology* S2352-3026.
40. Shadman M, Flinn IW, Kingsley EC, Freeman B, Levy MY, Cultrera J, Farber CM, Chaudhry A, Porter R, Crescenzo R, Idoine A, Zhang X, Cohen A, By K, Huang J, i in. (2022) PB1890: Zanubrutinib in acalabrutinib-intolerant patients (pts) with B-cell malignancies. *HemaSphere* 6:1769–1770.
41. Shadman M, Flinn IW, Kingsley EC, Freeman B, Levy MY, Holmes H, Farber CM, Chaudhry A, Crescenzo R, Idoine A, Zhang X, Cohen A, By K, Huang J, Sharman JP. (2022) Zanubrutinib in Acalabrutinib-Intolerant Patients (Pts) with B-Cell Malignancies. *Blood* 140(Supplement 1):3655–3657.
42. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, Furman RR, Lamanna N, Barr PM, Zhou L, Chyla B, Salem AH, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, i in. (2018) Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 19(1):65–75.
43. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282>.
44. URPL. Venclyxto (wenetoklaks) tabletki powlekane: zaktualizowane zalecenia dotyczące zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Venclyxto%20DHCP%2010.06.2021.pdf> (7.12.2022).
45. EMA. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń (obinutuzumab - EPITT nr 19711). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022_pl.pdf (7.12.2022).
46. FDA. (2021) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (7.12.2022).
47. Roche. (2011) Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab). Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DDL_MabThera_wersja_0_0_5AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf.
48. Roche. (2013) Komunikat dotyczący związku między stosowaniem MabThera (rytuksymab) i toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC_MabThera_Final.pdf (26.10.2022).
49. Roche. (2013) Komunikat dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/MabThera_DHPC_HBV.pdf (26.10.2022).
50. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. Dostęp: https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter_0.pdf (26.10.2022).
51. FDA. (2017) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <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> (7.12.2022).
52. EMA. (2020) Ibrutinib EPITT nr 19569. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020_pl.pdf (26.10.2022).
53. Janssen-Cilag Polska. (2022) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Imbruvica (ibrutinib): Nowe środki minimalizacji ryzyka, w tym zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych. Dostęp: <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Imbruvica%202.11.2022.pdf> (7.12.2022).
54. FDA. (2022) Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST) dataset. Dostęp: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset> (7.12.2022).
55. FDA. (2022) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>

- reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event (7.12.2022).
56. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (12.1.2023).
 57. ChPL Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221115157639/anx_157639_pl.pdf (21.11.2022).
 58. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf (20.10.2022).
 59. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 60. ChPL Leukeran (chlorambucyl). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19481/characteristic> (20.10.2022).
 61. ChPL Ruxience (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 62. ChPI Riximyo (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 63. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 64. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjSzPeMjPH6AhUkposKHWzVCu0QFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Frejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Fapi%2Fmedicinal-products%2F35108%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3SU9O54rVpx2bfMNfchbHX> (20.10.2022).
 65. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiEis3Ti_H6AhUPxYsKH a1TBN8QFnoECA8QAQ&url=https%3A%2F%2Frejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Fapi%2Fmedicinal-products%2F35153%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw3Q1Cuf1FaljaDKMnUla8SJ (20.10.2022).
 66. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiau4iVjPH6AhUuilsKHWEzBD8QFnoECBIQAQ&url=https%3A%2F%2Frejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Fapi%2Fmedicinal-products%2F32942%2Fcharacteristic&usg=AOvVaw2moQvLG-rdeVRbCwy0LQb1> (20.10.2022).
 67. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 68. ChPL Calquence (akalabrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2022).
 69. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
 70. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
 71. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, i in. (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 369(1):32–42.
 72. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman JP, Wierda W, Zhao W, Heerema NA, Luan Y, Liu EA, Dean JP, O'Brien S. (2020) Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clinical Cancer Research* 26(15):3918–3927.
 73. Alexander W. (2018) CLL11 Study: 5-Year Results Confirm Obinutuzumab plus Chemotherapy as Front-Line Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: <https://oncpracticemanagement.com/issues/2018/august-2018-vol-8-no-8/625-cll11-study-5-year-results-confirm-obinutuzumab-plus-chemotherapy-as-front-line-therapy-for-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia>.
 74. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, i in. (2022) Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36(4):1171–1175.
 75. Lech-Marañda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dągiel J, Jędrzejczak WW. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematol Pol.* 53(2):112–132.

76. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
77. Chanan-Khan A, Yang K, Liu T, Cohen A, Fahrbach K, Wang Y, Tang B. Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a Bayesian network meta-analysis. *2022 ASCO Annual Meeting 1*; 1 czerwiec 2022; *Journal of Clinical Oncology*,40:e19526–e19526.
78. Chanan-Khan A, Liu T, Yang K. E19514: Network meta-analysis of progression free survival in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. 2022.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej [REDACTED]	20
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej [REDACTED]	22
Tabela 4.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie 1	29
Tabela 5.	Badania włączone do analizy klinicznej – dodatkowe przeszukanie dla komparatorów – przeszukanie 3	32
Tabela 6.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SEQUOIA	35
Tabela 7.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB2.....	36
Tabela 8.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ALPINE	39
Tabela 9.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ALPINE na podstawie narzędzia RoB2	40
Tabela 10.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu BGB-3111-215	41
Tabela 11.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Jones 2018	42
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	45
Tabela 13.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	45
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	47
Tabela 15.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	48
Tabela 16.	Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	49
Tabela 17.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	50
Tabela 18.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	50
Tabela 19.	Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	52
Tabela 20.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	52
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	53
Tabela 22.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	54
Tabela 23.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	54
Tabela 24.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	55
Tabela 25.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	56
Tabela 26.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA	57
Tabela 27.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA	57
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	58

Tabela 29.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	59
Tabela 30.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	60
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	61
Tabela 32.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	62
Tabela 33.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA	63
	65
	65
Tabela 36.	Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności ZAN w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami	66
Tabela 37.	Przeżycie wolne od progresji w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	67
Tabela 38.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	68
Tabela 39.	Odpowiedź na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	70
Tabela 40.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	71
Tabela 41.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	72
Tabela 42.	Czas do niepowodzenia terapii w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	74
Tabela 43.	Odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia terapii w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	74
Tabela 44.	Przeżycie całkowite w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE	74
Tabela 45.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE	75
Tabela 46.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	76
Tabela 47.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	76
Tabela 48.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	77
Tabela 49.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	78
Tabela 50.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE	79
Tabela 51.	Przeżycie wolne od progresji w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215	80
Tabela 52.	Odpowiedź na leczenie i kontrola choroby w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215	81
Tabela 53.	Podsumowanie wyników bezpieczeństwa w populacji z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w badaniu BGB-3111-215	81
Tabela 54.	Nawroty zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem ibrutynibu i/lub akalabrutynibu podczas terapii zanubrutynibem w badaniu BGB-3111-215	82
Tabela 55.	Stopień nasilenia nawrotu zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem ibrutynibu i/lub akalabrutynibu podczas terapii zanubrutynibem w badaniu BGB-3111-215	83
	84
	84
Tabela 58.	Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności ZAN w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami	85
	86
Tabela 60.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 12.01.2023 r.) [56]	90

Tabela 61. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów	91
.....	115
.....	115
.....	116
.....	116
.....	116
.....	117
.....	117
.....	118
.....	118
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SEQUOIA.....	130
Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ALPINE	132
Tabela 73. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE.....	136
Tabela 74. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	136
Tabela 75. Dodatkowe wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN i VEN w populacji uprzednio leczonej ibrutynibem.....	138
.....	139
.....	140
.....	141
.....	144
.....	144
.....	145
.....	146
.....	147
.....	148
.....	148
.....	149
.....	150
.....	153
.....	156
.....	159
.....	162
.....	165
.....	168
.....	171
.....	175
.....	176
.....	194
Tabela 98. Definicje punktów końcowych.....	196
Tabela 99. Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji.....	198
Tabela 100. Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów	203
Tabela 101. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	205
Tabela 102. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE.....	209
Tabela 103. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	209
Tabela 104. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	213

Tabela 105. Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem213
 Tabela 106. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych213

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA46
 Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA46
 Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA48
 Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA49
 Wykres 5. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA51
 Wykres 6. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA51
 Wykres 7. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA53
 Wykres 8. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA54
 Wykres 9. Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA55
 Wykres 10. Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczonej PBL z del17p w badaniu SEQUOIA56
 Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE69
 Wykres 12. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE69
 Wykres 13. Odpowiedź na leczenie (IA) w podgrupach w populacji odpornej/nawrotowej PBL w badaniu ALPINE73
 Wykres 14. Przeżycie całkowite w populacji odpornej/nawrotowej w badaniu ALPINE75
 Wykres 15. Przeżycie wolne od progresji (IA) dla kohorty 1 (post-IBR) w badaniu BGB-3111-21580

.....180
180
181
181
182
182
183
183
184
184
185

[REDACTED]	185
[REDACTED]	186
[REDACTED]	187
[REDACTED]	188
[REDACTED]	189
[REDACTED]	190
[REDACTED]	191
[REDACTED]	192

SPIS RYSNUKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla zgodnie z PRISMA – przeszukanie 1.. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dla zgodnie z PRISMA – przeszukanie 3.. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Rysunek 3. Schemat badania SEQUOIA	34
Rysunek 4. Schemat leczenia w badaniu SEQUOIA	36
Rysunek 5. Schemat badania ALPINE.....	38
Rysunek 6. Hierarchia testowania hipotez w badaniu ALPINE	39
Rysunek 7. Schemat badania BGB-311-215.....	41
Rysunek 8. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w podgrupach w populacji uprzednio nieleczonej PBL bez del17p w badaniu SEQUOIA	47
[REDACTED]	143
[REDACTED]	175
[REDACTED]	175

A.2. Przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 2)

№	Opis komparatora	Wynik wyszukiwania
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]

№	Opis komparatora	Wynik wyszukiwania
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

B.1.1. Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych

SEQUOIA
<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN w uprzednio nieleczonej PBL z przeciwwskazaniami do FCR, w tym w porównaniu do BEND + RTX u pacjentów bez del17p (kohorta 1) oraz u pacjentów z del17p (kohorta 2)</p>
KRYTERIA WŁĄCZENIA
<p>1) brak kwalifikacji się do leczenia FCR, definiowany jako wiek ≥ 65 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi z obecnością co najmniej jednego dodatkowego czynnika spośród: CIRS>6, klirens kreatyniny <70 mL/min, ciężka infekcja (wymagająca hospitalizacji i/lub dożylniej antybiotykoterapii) lub nawracające infekcje (≥ 3 infekcje wymagające co najmniej doustnej antybiotykoterapii) w ciągu ostatnich 2 lat; 2) potwierdzone rozpoznanie anty-CD20-pozytywnej PBL/SLL w oparciu o kryteria iwCLL; 3) co najmniej jedna zmiana mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego (≥ 1 węzeł chłonny o najdłuższej średnicy >1.5 cm i mierzalny w 2 prostopadłych średnicach); 4) obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia PBL wg iwCLL (postępująca niewydolność szp ku; masywna, postępująca lub objawowa splenomegalia i/lub limfadenopatia; postępująca limfocytoza, objawy ogólnoustrojowe związane z chorobą – nieintencjonalna utrata masy ciała $\geq 10\%$, znaczące zmęczenie, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. lub poty nocne przez >1 mies. bez oznak innych oznak infekcji); 3) stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2; 4) odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (ANC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szp ku kostnego – $\geq 750/\text{mm}^3$; płytki krwi $\geq 75\ 000/\text{m}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szpiku kostnego – $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$; klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, AspAT i AIAT $\leq 2,5$ GGN; bilirubina całkowita $<3,0$ GGN, za wyj. pacjentów z zespołem Gilberta); 5) wynik FISH na obecność del17p; 6) spodziewane przeżycie ≥ 6 mies.; 7) stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokole czasu trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 8) możliwość wyrażenia świadomej zgody i rozumienia wymagań związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym</p>
KRYTERIA WYKLUCZENIA
<p>1) uprzednie leczenie systemowe PBL/SLL (inne niż jeden przerwany schemat leczenia, trwający krócej niż 2 tyg. na >4 tyg. przed randomizacją); 2) konieczność ciągłego leczenia kortykosteroidami; 3) białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub podejrzana; 4) klinicznie istotna choroba układu krążenia (zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed skринingiem; niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 mies. przed skринingiem; zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA; klinicznie istotne arytmie w wywiadzie; QTcF >480 ms na podstawie wzoru Fridericia; blok przedsionkowo-komorowy II/III stopnia – typu Mobitz II, bez wszczepionego na stałe rozrusznika serca; niekontrolowane nadciśnienie, na co wskazują co najmniej 2 kolejne pomiary ciśnienia krwi, wykazujące skurczowe ciśnienie krwi >170 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mm Hg podczas skринingu); 5) nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (za wyj. wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub zlokalizowanego raka prostaty w skali Gleasona 6); 6) ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie (tj. hemofilia A, hemofilia B, choroba von Willebranda lub historia samoistnych krwawień wymagających transfuzji krwi lub innej interwencji medycznej); 7) udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 8) ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; 9) niezdolność do połknięcia kapsułek lub choroba znacząco wpływająca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka lub jelita cienkiego, zabieg bariatryczny, objawowe zapalenie jelit, częściowa lub całkowita niedrożność jelit); 10) aktywna infekcja grzybicza, bakteryjna i/lub wirusowa, wymagająca terapii systemowej; 11) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; 12) uwarunkowania medyczne, które w opinii badacza uczynią podawanie leku niebezpiecznym lub zaciemnią interpretację profilu toksyczności lub zdarzeń niepożądanych; 13) rozpoznane zakażenie HIV lub stan serologiczny wskazujący na czynne zakażenie WZW typu B lub C (obecność HBsAg lub HBCAb lub przeciwciał HCV); 14) poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. od podania pierwszej dawki badanego leku; 15) ciąża lub karmienie piersią; 16) szczepienie żywą szczepionką w ciągu 35 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 17) trwające uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 18) nadwrażliwość na ZAN, BEND lub RTX (jeśli dotyczy) lub na którykolwiek składnik ww. leków; 19) konieczność ciągłego leczenia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A; 20) jednoczesny udział w innym terapeutycznym badaniu klinicznym; 21) czynna i/lub trwająca anemia autoimmunologiczna i/lub małopłytkowość autoimmunologiczna</p>

SEQUOIA				
POPULACJA		Kohorta 1 (BRAK del17p)		Kohorta 2 (Z del17p)
		ZAN	BEND+RTX	ZAN
Liczebność grupy (N)		241	238	111
Płeć męska [n (%)]		154 (64)	144 (61)	79 (71)
Wiek pacjentów w latach [n (%)]	Mediana [IQR]	70 [66–75]	70 [66–74]	70 [66–74]
	<65 r.ż.	45 (19)	46 (19)	16 (14)
	≥65 r.ż.	196 (81)	192 (81)	95 (86)
Rasa lub etniczność [n (%)]	Biała	221 (92)	206 (87)	0 (0)
	Czarna	4 (2)	4 (2)	0 (0)
	Azjatycka/Pacyficzna	5 (2)	9 (4)	1 (1)
	Brak danych	11 (5)	20 (8)	14 (13)
	Ameryka Pn.	34 (14)	28 (12)	12 (11)
Region geograficzny [n (%)]	Europa	174 (72)	172 (72)	52 (47)
	Azja i Pacyfik	33 (14)	38 (16)	47 (42)
	Mediana czasu od wstępnej diagnozy w mies. (IQR)	31,28 (8,9–66,6)	28,67 (7,4–54,1)	21,39 (6,4–54,8)
Stan sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG [n (%)]	0	110 (46)	101 (42)	44 (40)
	1	116 (48)	117 (49)	53 (48)
	2	15 (6)	20 (8)	14 (13)
Typ nowotworu [n (%)]	PBL	221 (92)	218 (92)	100 (90)
	SLL	20 (8)	20 (8)	11 (10)
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]	A/B	171 (71)	168 (71)	72 (65)
	C	70 (29)	70 (29)	39 (35)
Choroba węzłowa ≥5cm [n (%)]		69 (29)	73 (31)	44 (40)
Wyjściowa cytopenia [n (%)]		102 (42)	109 (46)	61 (55)
Poziom β2-mikroglobuliny w surowicy >3,5 mg/l [n/N (%)]		135/245 (58)	131/229 (57)	78/101 (77)
Niezmutowany gen IGHV [n/N (%)]		125/234 (53)	121/231 (52)	67/103 (60)
Del17p [n (%)]		2 (1) ^a	0 (0)	110 (99) ^b
Del 11q [n (%)]		43 (18)	46 (19)	37 (33)
Del 13q [n (%)]		136 (56)	129 (54)	74 (67)
Trisomia 12 [n (%)]		45 (19)	49 (21)	20 (18)
mTP53 [n/N (%)]		15/232 (6)	13/223 (6)	47/109 (43)
Brak nieprawidłowości w FISH [n (%)]		56 (23)	59 (25)	0/111 (0)
SCHEMAT BADANIA				
Układ badania	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1 (bez del17p): RCT w układzie równoległym 1:1 • Kohorta 2 (z del17p): badanie jednoramienne 			
Schemat leczenia w grupie badanej	Kohorta 1 i 2 (bez/z del17p): <ul style="list-style-type: none"> • ZAN w dawce 160 mg, doustnie, 2 x dzień w 28-dniowych cyklach aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności (dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych) 			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Kohorta 1 (bez del17p): <ul style="list-style-type: none"> • BEND w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1–2 każdego cyklu; łącznie 6 cykli po 28 dni • RTX w dawce 375 mg/m² p.c., dzień przed lub w dniu rozpoczęcia 1. cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1. cykli 2–6; łącznie 6 cykli po 28 dni (dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych) 			
Kointerwencje	[REDAKOWANE]			

SEQUOIA	
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Okres interwencji	<p>Kohorta 1 (bez del17p): Mediana czasu ekspozycji na leczenie [IQR]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZAN: 26,1 [23,4-29,4] mies. • BEND: 5,5 [5,5-5,8] mies. • RTX: 5,6 [5,5-5,9] mies. <p>Kohorta 2 (z del17p): Mediana czasu ekspozycji na leczenie (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZAN: 30,0 [27,0-32,5] mies.
Okres obserwacji	<p>Kohorta 1 (bez del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza I (cut-off: 7 maja 2021): Mediana [IQR] dla analizy dla skuteczności: 26,2 [23,7-29,6] mies.^a; Mediana [IQR] dla analizy bezpieczeństwa: 26,4 [24,2-29,5] mies. dla ZAN, 25,9 [23,4-29,6] mies. dla BEND+RTX • Analiza II (cut-off: 7 marca 2022) Mediana (zakres) okresu obserwacji [Redacted] <p>Kohorta 2 (z del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza I (cut-off: 19 kwietnia 2019): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 7,0 (2,9-14,5) mies. • Analiza II (cut-off: 15 kwietnia 2020): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 18,2 (5,0-26,3) mies. • Analiza III (cut-off: 7 maja 2021): Mediana [IQR] dla analizy skuteczności 30,5 [27,6-33,1] mies., Mediana [IQR] dla analizy bezpieczeństwa: 30,0 [27,0-32,5] mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1 (bez del17p): IIA • Kohorta 2 (z del17p): IID
Testowana hipoteza	<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta 1 (bez del17p): <i>superiority</i> • Kohorta 2 (z del17p): nie dotyczy
Randomizacja	<p>Kohorta 1 (bez del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja metodą sekwencyjnych, permutowanych bloków (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na wiek (<65 lat vs ≥65 lat), stopień zaawansowania klinicznego w skali Binet (A/B vs C); status IGHV (zmutowany vs niezmutowany) oraz region geograficzny (Ameryka Pn. vs Europa vs Azja/region Pacyfiku) i za pośrednictwem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, <i>interactive web response system</i>) <p>Kohorta 2 (z del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy
Ukrycie kodu alokacji	<p>Kohorta 1 (bez del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralny system interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, <i>interactive web response system</i>) <p>Kohorta 2 (z del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie dotyczy
Zaślepienie	<p>Brak (<i>open-label</i>), tj. badacze i pacjenci niezaslepieni; ocena progresji i odpowiedzi na leczenie prowadzona przez zaslepioną, niezależną komisję (IRC, <i>independent review committee</i>)</p>
Analiza wyników	<p>Kohorta 1 (bez del17p):</p>

SEQUOIA	
	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intention to treat</i>), dodatkowo analiza zgodna z protokołem (PP, <i>per-protocol analysis set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli znaczących naruszeń protokołu • Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w grupach zgodnych z rodzajem otrzymanego leczenia (SAS, <i>safety analysis set</i>) <p>Kohorta 2 (z del17p):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza zgodna z protokołem badania (PP, <i>per-protocol analysis set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli znaczących naruszeń protokołu • Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia w grupach zgodnych z rodzajem otrzymanego leczenia (SAS, <i>safety analysis set</i>)
Cross-over	Dozwolony w przypadku pacjentów otrzymujących BEND+RTX, z centralnie potwierdzoną progresją
Utrata z badania	Utrata z badania (<i>lost to follow-up</i>): 0/479 (0)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz.B.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Australia, Austria, Belgia, Chiny, Czechy, Francja, Włochy, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, USA)
Sponsor badania	BeiGene
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji dla kohorty 1 • II-rzędowe punkty końcowe: PFS w ocenie niezależnej komisji dla kohorty 2, PFS w ocenie przez badacza (IA), ORR, DoR w ocenie niezależnej komisji i badacza, OS dla kohorty 1, punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, <i>patient reported outcomes</i>) dla kohorty 1, analizy farmakokinetyczne ZAN dla kohorty 1 i 2, bezpieczeństwo wg klasyfikacji <i>iwCLL Toxicity Grading Scale</i> dla toksyczności hematologicznej oraz NCI-CTCAE wersja 4.03 • Eksploracyjne punkty końcowe: OS dla kohorty 2, zużycie zasobów medycznych, PFS po pierwszej progresji, biomarkery progresji i nawrotu, PROs dla kohorty 2
KOMENTARZ	

- a) Dwóch pacjentów z del17p zostało błędnie przydzielonych do kohorty pacjentów bez del17p. Pacjenci ci są włączeni do analizy ITT.
b) Jeden pacjent bez del17p został błędnie przypisany do kohorty pacjentów z del17p. Pacjent ten został wykluczony z analizy skuteczności dla ww. kohorty.
c) W tym stosowane jako premedykacja przed infuzją.
d) Dla każdego punktu końcowego, okres obserwacji nieco różnił się od uśrednionej wartości.

B.1.2. Populacja pacjentów z oporną/nawrotową PBL


ALPINE	
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ramię A) w porównaniu do IBR (ramię B) u pacjentów z oporną/nawrotową PBL	
KRYTERIA WŁĄCZENIA	
<p>1) wiek ≥ 18 r.ż.; 2) potwierdzone rozpoznanie PBL/SLL zgodnie z kryteriami iwCLL 2008; 3) obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia PBL wg iwCLL (postępująca niewydolność szp ku; masywna, postępująca lub objawowa splenomegalia i/lub limfadenopatia; postępująca limfocytoza, autoimmunologiczna anemia i/lub trombocytopenia nieodpowiadająca na kortykosterydy lub inne leczenie standardowe, objawy ogólnoustrojowe związane z chorobą – nieintencjonalna utrata masy ciała $\geq 10\%$, znaczące zmęczenie, gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. lub poty nocne przez >1 mies. bez oznak innych oznak infekcji); 4) nawrót lub oporność po co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia PBL/SLL (linia leczenia definiowana jako co najmniej 2 cykle standardowego leczenia w oparciu o aktualne wytyczne lub leku badanego w badaniach klinicznych); 5) choroba mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego (≥ 1 węzeł chłonny o najdłuższej średnicy $>1,5$ cm i mierzalny w 2 prostopadłych średnicach lub zmiana pozawęzłowa mierzona >10 mm w najdłuższej prostopadłej średnicy); 6) stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2; 7) spodziewane przeżycie ≥ 6 mies.; 8) odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (ANC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szpiku kostnego – $\geq 750/\text{mm}^3$; płytki krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szp ku kostnego – $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, AspAT i AlAT $\leq 2,5$ GGN; bilirubina całkowita $<3,0$ GGN, za wyj. pacjentów z zespołem Gilberta); 9) stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokołem czasie trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 10) możliwość wyrażenia świadomej zgody i rozumienia wymagań związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym</p>	

ALPINE

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub obecnie podejrzewana; 2) klinicznie istotna choroba krążenia (zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed skринingiem; niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 mies. przed skринingiem; zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA; klinicznie istotne arytmie w wywiadzie; QTcF >480 ms na podstawie wzoru Fridericia; blok przedsionkowo-komorowy II/III stopnia — typu Mobitz II, bez wszczepionego na stałe rozrusznika serca; niekontrolowane nadciśnienie, na co wskazują co najmniej 2 kolejne pomiary ciśnienia krwi, wykazujące skurczowe ciśnienie krwi >170 mmHg i rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mmHg podczas skринingu); 3) nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (za wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, raka in situ szyjki macicy lub piersi); 4) ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie (tj. hemofilia A, hemofilia B, choroba von Willebranda lub historia samoistnych krwawień wymagających transfuzji krwi lub innej interwencji medycznej); 5) udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 6) ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; 7) niezdolność do połknięcia kapsułek lub choroba znacząco wpływająca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka lub jelita cienkiego, zabieg bariatryczny, objawowe zapalenie jelit, częściowa lub całkowita niedrożność jelit); 8) aktywna infekcja grzybicza, bakteryjna i/lub wirusowa, wymagająca terapii systemowej; 9) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; 10) uwarunkowania medyczne, które w opinii badacza uczynią podawanie leku niebezpiecznym lub zaciemnią interpretację profilu toksyczności lub zdarzeń niepożądanych; 11) rozpoznane zakażenie HIV lub stan serologiczny wskazujący na czynne zakażenie WZW typu B lub C (obecność HBsAg lub HbCAb lub przeciwciał HCV); 12) umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby; 13) poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. od podania pierwszej dawki badanego leku; 14) wcześniejsza terapia inhibitorem BTK; 15) ostatnia dawka terapii przeciwbiałaczkowej w ciągu ≤14 dni przed randomizacją (z określonymi w protokole wyjątkami); 16) wcześniejsza sterydoterapia (sterydoterapia w dawce ≤10 mg/dzień musi zostać zakończona na dzień przed randomizacją, ≥10 mg/dzień – na 4 tyg. przed randomizacją); 17) trwająca toksyczność po uprzedniej terapii systemowej ≥2. stopnia (za wyj. lysienia, ANC, liczby płytek krwi); 18) ciąża lub karmienie piersią; 19) szczepienie żywą szczepionką w ciągu 35 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 20) trwające uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 21) nadwrażliwość na ZAN, IBR lub na którykolwiek składnik ww. leków; 22) leczenie warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K; 23) konieczność ciągłego leczenia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A; 24) jednoczesny udział w innym terapeutycznym badaniu klinicznym; 25) czynna i/lub trwająca autoimmunologiczna anemia i/lub trombocytopenia wymagająca leczenia

POPULACJA		ZAN	IBR
Liczebność (N)		327	325
Płeć męska [n (%)]		213 (65)	232 (71)
Wiek pacjentów w latach		67 (35–90)	68 (35–89)
Mediana (zakres)			
≥65 do <75 r.ż. [n (%)]		127 (39)	131 (40)
≥75 r.ż. [n (%)]		74 (23)	69 (21)
Rasa lub etniczność [n (%)]			
Biała		261 (80)	265 (82)
Azjatycka		47 (14)	44 (14)
Czarna		4 (1)	2 (1)
Hawajczycy lub mieszkańcy Pacyfiku		3 (1)	0 (0)
Mieszana		1 (<1)	0 (0)
Inna/nieznana		11 (3)	14 (4)
Region geograficzny [n (%)]			
Azja		49 (15)	45 (14)
Australia/Nowa Zelandia		28 (9)	30 (9)
Europa		198 (61)	191 (59)
Ameryka Płn.		52 (16)	59 (18)
Stan ogólny wg klasyfikacji ECOG ≥1 [n (%)]		198 (61)	203 (62)
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet [n (%)]			
A/B		182 (56)	189 (58)
C		145 (44)	135 (42)
Choroba węzłowa ≥5cm [n (%)]		145 (44)	149 (46)
Niezmutowany status IGHV ^a [n (%)]		239 (73)	239 (74)
Del17p i/lub mTP53 ^b [n (%)]		75 (23)	75 (23)
Del17p z/bez mutacji TP53 [n (%)]		45 (14)	50 (15)
mTP53 bez del17p [n (%)]		30 (9)	25 (8)
Del11q ^c [n (%)]		91 (28)	88 (27)
Złożony kariotyp ^d [n (%)]		56 (17)	70 (22)
Wcześniejsze linie terapii		Mediana (zakres)	Mediana (zakres)
		1 (1–6)	1 (1–12)

ALPINE			
	1 linia	192 (59)	186 (57)
	2 linie	86 (26)	71 (22)
	3 linie	25 (8)	38 (12)
	>3 linii [n (%)]	24 (7)	30 (9)
Rodzaj wcześniejszego leczenia [n (%)]	Chemioimmunoterapia	260 (80)	247 (76)
	Przeciwciała anty-CD20	274 (84)	269 (83)
	Leki alkilujące (bez bendamustyny)	274 (84)	258 (79)
	Analogi puryn	178 (54)	169 (52)
	Bendamustyna	84 (26)	94 (29)
	PI3K lub SYK inhibitory	11 (3)	19 (6)
	BCL2 inhibitory	7 (2)	8 (2)
	Leki immunomodulujące	6 (2)	1 (<1)
	Alemtuzumab	2 (<1)	1 (<1)
	SCHEMAT BADANIA		
Układ badania	Badanie randomizowane w układzie równoległym 1:1		
Schemat leczenia w grupie badanej	ZAN w dawce 160 mg, doustnie, 2x dziennie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności (dopuszczano modyfikację dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych)		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IBR w dawce 420 mg, doustnie, 1x dziennie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności (dopuszczano modyfikację dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych)		
Kointerwencje			
Okres interwencji	<p>Mediana czasu ekspozycji na leczenie (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza I: ZAN: 15,3 (0,4–23,0) mies.; IBR: 14,6 (0,1–25,9) mies. dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów; ZAN: 13,5 (0,4–23,0) mies., IBR: 12,8 (0,1–25,9) mies. dla populacji ITT Analiza II: ZAN: 23,8 (0,4–33,4) mies., IBR: 17,7 (0,1–36,9) mies. Analiza III: ZAN: 28,4 (0,4–41,6) mies.; IBR: 24,3 (0,1–45,1) mies. 		
Okres obserwacji	<p>Mediana okresu obserwacji (zakres):</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza I (cut-off: 31 grudnia 2020): 15,3 mies. (0,1–26,0) dla pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów, ~13,5 mies. (0,1–26,0) mies. dla populacji ITT Analiza II (cut-off: 1 grudnia 2021): ~24,0 mies. (0,1–37,0) mies. Analiza III (cut-off: 8 sierpnia 2022): 29,6 (0,1–45,2) mies. 		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Noninferiority</i> , a w przypadku spełnienia założeń <i>noninferiority</i> – <i>superiority</i> ; zgodnie z hierarchią testowania hipotez		
Randomizacja	Randomizacja metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na wiek (<65 lat vs ≥65 lat), region geograficzny (Chiny vs nie-Chiny), status oporności (tak vs nie) i obecność del17p (obecna vs nieobecna), i za pośrednictwem systemu interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)		
Ukrycie kodu alokacji	System interaktywnej odpowiedzi (IRT, <i>Interactive Response Technology</i>)		
Zaslepienie	Brak (<i>open label</i>), tj. badacze i pacjenci niezaslepieni; odpowiedź na leczenie oceniana przez zaslepioną, niezależną komisję (IRC, <i>independent review committee</i>)		

ALPINE	
Analiza wyników	<p>Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), dodatkowo analiza zgodna z protokołem (PP, <i>per protocol</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i nie doszło u nich do znaczącego naruszenia protokołu</p> <p>Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w grupach zgodnych z faktycznie otrzymanym leczeniem (SAS, <i>safety analysis set</i>)</p>
Cross-over	Niedozwolony
Utrata z badania	<p>Utrata z badania (<i>lost to follow-up</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZAN: 3/327 (1%) • IBR: 1/325 (<1%)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Rozdz.B.3
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Australia, Belgia, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Nowa Zelandia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania, USA)
Sponsor badania	BeiGene
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowy punkt końcowy: ORR w ocenie badacza (IA) oraz niezależnej komisji (IRC; na potrzeby rejestracji w USA) • II-rzędowe punkty końcowe: PFS, DoR, czas do niepowodzenia terapii, ORR z uwzględnieniem PR-L, OS, jakość życia (PROs) częstość migotania/trzepotania przedsionków, bezpieczeństwo (zgodnie z NCI-CTCAE, wersja 4.03; z wyjątkiem toksyczności hematologicznej, gdzie zastosowano kryteria iwCLL 2008)

KOMENTARZ

- a) Brak danych dla 9 pacjentów z grupy ZAN i 16 z grupy IBR.
 b) U 75 wykryto del17p i/lub mTP53, natomiast 45 pacjentów miało del17p z/bez mTP53, a 30 samą mTP53. Brak danych dla 1 pacjenta z grupy ZAN.
 c) Brak danych dla 1 pacjenta z grupy IBR.
 d) Brak danych dla 118 pacjentów z grupy ZAN oraz i 125 pacjentów z grupy IBR.

B.2. Charakterystyka badań nierandomizowanych

BGB-3111-215
Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa oraz aktywności zanubrutynibu u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi nowotworami B-komórkowymi, u których doszło do nietolerancji ibrutynibu i/lub akalabrutynibu
KRYTERIA WŁĄCZENIA
<p>1) wiek ≥ 18 lat; 2) leczenie ibrutynibem i/lub akalabrutynibem przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem rekrutacji; 3) spełnienie kryteriów rozpoczęcia terapii dla danej choroby przed zastosowaniem ibrutynibu i/lub akalabrutynibu (PBL/SLL wymagająca leczenia wg kryteriów iwCLL, histologicznie potwierdzony chłoniak z komórek płaszczą wg klasyfikacji WHO 2016, histologicznie potwierdzony chłoniak strefy brzeżnej wymagający leczenia, histologicznie potwierdzona makroglobulinemia Waldenströma, spełniająca ci najmniej jedno kryterium IWWM do rozpoczęcia leczenia); 4) nietolerancja ibrutynibu i/lub akalabrutynibu (ibrutynib: ≥ 1 toksyczność niehematologiczna ≥ 2. stopnia, trwająca przez >7 dni, ≥ 1 toksyczność niehematologiczna ≥ 3. Stopnia o dowolnym czasie trwania, ≥ 1 neutropenia 3. stopnia z infekcją lub gorączką o dowolnym czasie trwania, utrzymująca się toksyczność hematologiczna stopnia 4. prowadząca do zaprzestania terapii z powodu toksyczności; akalabrutynib: ≥ 1 toksyczność niehematologiczna o dowolnym czasie trwania z ≥ 3 nawracającymi epizodami, ≥ 1 toksyczność niehematologiczna o trwająca >7 dni, brak możliwości zastosowania środków zmniejszających kwasowość lub antykoagulantów w związku z terapią akalabrutynibem); 5) toksyczności ≥ 2. stopnia związane z leczeniem ibrutynibem i/lub akalabrutynibem muszą zostać zmniejszone do ≤ 1. stopnia, natomiast toksyczność stopnia 1. – do 0. stopnia lub stanu wyjściowego przed rozpoczęciem terapii zanubrutynibem; 6) stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2</p> <p>7) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$ (z/bez czynników wzrostu) i liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$; 8) odpowiednie funkcjonowanie nerek i wątroby (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa: $\leq 3 \times$ GGN – za wyj. wyższych wartości z powodu nowotworów B-komórkowych, bilirubina $<2 \times$ GGN – za wyj. zespołu Gilberta); 9) stosowanie się do opisanych w protokole zasad antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 10) zdolność do wyrażenia świadomej zgody i przestrzegania wymogów związanych z uczestnictwem w badaniu</p>
KRYTERIA WYKLUCZENIA
1) białaczka prolimfocytowa lub podejrzana lub stwierdzona w wywiadzie transformacja Richtera; 2) istotna klinicznie choroba

BGB-3111-215

sercowo-naczyniowa (zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed skринingiem, niestabilna dusznica bolesna w ciągu 3 mies. przed skринingiem, zastoinowa niewydolność serca NYHA III-IV, utrzymująca się tachykardia komorowa, migotanie komór i/lub torsade des points w wywiadzie, interwał QT >480 ms, blok serca II lub III stopnia typu Mobitz II bez wszczepionego na stałe rozrusznika serca w wywiadzie); 3) udar niedokrwieny na 180 dni przed rozpoczęciem terapii; 4) krwotok do OUN w historii choroby; 5) inny nowotwór w ciągu ostatnich 3 lat (za wyj. wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego, raka piersi lub szyjki macicy in situ lub nowotwory o niskim potencjale przerzutowania w opinii patologa); 6) wrodzona lub nabyta koagulopatia krwotoczna w wywiadzie; 7) brak możliwości przełykania kapsułek lub inna choroba wpływająca na czynności żołądkowo-jelitowe (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka lub jelita cienkiego, zabiegi bariatryczne, objawowa zapalna choroba jelit, całkowita lub częściowa niedrożność jelit); 8) aktywna choroba grzybicza, bakteryjna i/lub wirusowa wymagająca systemowego leczenia; 9) obecność białaczki/chłoniaki w OUN, 10) udokumentowana progresja w trakcie leczenia ibrutynibem i/lub akalabrutynbem; 11) istniejące stany medyczne, które w opinii badacza narażają pacjenta na niebezpieczeństwo w wyniku przyjmowania leku lub zaciemniają interpretację profilu toksyczności i zdarzeń niepożądanych; 12) zakażenie HIV lub aktywne zakażenie HBV lub HCV; 13) zakażenie oportunistyczne podczas terapii ibrutynibem i/lub akalabrutynbem w wywiadzie; 14) duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii; 15) ciąża lub karmienie piersią; 16) uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 17) wcześniejsza ekspozycja lub nadwrażliwość na zanubrutynib; 18) udział w innym badaniu klinicznym; 19) otrzymanie innej terapii przeciwnowotworowej w ciągu <7 dni przed skринingiem; 20) konieczność leczenia kortykosterydami w dziennej dawce >10 mg prednizolonu lub jego ekwiwalentu; 21) szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu ≤35 dni przed rozpoczęciem terapii

POPULACJA		Kohorta 1 (uprzednia nietolerancja IBR)	Kohorta 2 (uprzednia nietolerancja AKA+/- IBR)
		ZAN	ZAN
Liczebność grupy (N)		57	10
Płeć męska [n (%)]		30 (53)	6 (60)
Wiek pacjentów w latach [mediana [IQR]]		71 [65–79]	74 [0–76]
Wskazanie [n (%)]	Przewlekła białaczka limfocytowa	38 (67)	5 (50)
	Makroglobulinemia Waldenströma	9 (16)	2 (20)
	Chłoniak z małych limfocytów B	6 (11)	1 (10)
	Chłoniak z komórek płaszczka	2 (4)	1 (10)
	Chłoniak ze strefy brzeżnej	2 (4)	1 (10)
Etniczność [n (%)]	Biała	54 (95)	9 (90)
	Mieszana	0 (0)	1 (10)
	Brak danych / nieznaną	3 (5)	0 (0)
Stan ogólny wg klasyfikacji ECOG = 0 [n (%)]		33 (58)	4 (40)
Liczba poprzednich schematów leczenia [mediana [IQR]]		1 [1–3]	3 [2–3]
Czas stosowania poprzedniego inhibitora BTK w mies. [mediana [IQR]]		10,6 [5,6–28,9] ^a	3,3 [1,4–10,1] ^b
Wyjściowe cytopenie [n (%)]	Bezwzględna liczba neutrofilii ≤1,5x10 ⁹ /l	4 (7)	0 (0)
	Hemoglobina ≤11,0 g/dl	7 (12)	3 (30)
	Płytki krwi ≤100 x10 ⁹ /l	7 (12)	0 (0)
Choroba węzłowa [n (%)]	<5 cm	33 (58)	8 (80)
	≥5 cm	8 (14)	1 (10)
	Choroba niemierzalna	16 (28)	1 (10)
Stopień zaawansowania klinicznego PBL wg klasyfikacji Binet [n (%)]	A	13 (23)	1 (10)
	B	20 (35)	4 (4)
	C	5 (9)	0
Niezmutowany status IGHV [n/N (%)]		8/44 (18)	2/6 (33)
Del17p [n/N (%)]		4/44 (9)	1/6 (17)
Del11q [n/N (%)]		8/44 (18)	1/6 (17)
Del13q [n/N (%)]		5/44 (11)	1/6 (17)
mTP53 [n/N (%)]		11/44 (25)	0/6 (0)

SCHEMAT BADANIA

BGB-3111-215	
Układ badania	Badanie jednoramienne
Schemat leczenia w grupie badanej	ZAN 160 mg doustnie dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie (schemat ustalany przez badacza w porozumieniu z pacjentem – 2x na dobę 63%, 1x na dobę – 37%)
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy
Kointerwencje	bd
Okres interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza I (cut-off: 1 czerwca 2020 r.): 3,02 (0,56–7,59) mies. • Analiza II (cut off: 1 listopada 2020): 4,2 (0,1-12,6) mies. • Analiza III (cut-off: 1 marca 2021): 6,0 (bd) mies. • Analiza IV (cut-off: 7 czerwca 2021): 8,7 (0,6–17,9) mies. w kohorcie 1 i 8,2 (6,4–11,4) mies. w kohorcie 2 • Analiza V (cut off: bd): 11,6 [7,7–16,1] mies. w kohorcie 1 i 9,8 [2,3-11,2] mies. w kohorcie 2 • Analiza VI (cut off: 6 stycznia 2022): 9,2 (0,5-16,0) mies. w kohorcie 2
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza I (cut-off: 1 czerwca 2020): bd • Analiza II (cut-off: 1 listopada 2020): 4,2 (bd) mies. • Analiza III (cut-off: 1 marca 2021): 5,9 (0,6–16,6) mies. • Analiza IV (cut-off: 7 czerwca 2021): 9 (bd) mies. • Analiza V (cut off: bd): 12 [8,2–12,3] mies. • Analiza VI (cut-off: 6 stycznia 2022): 12,9 (0,8–16,0) mies. w kohorcie 2
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID
Kierunek badania	Prospektywny
Testowana hipoteza	Nie dotyczy
Randomizacja	Nie dotyczy
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza SAS (<i>Safety Analysis Set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia • Bezpieczeństwo: analiza SAS (<i>Safety Analysis Set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia
Utrata z badania	0/67 (0)
Ocena wiarygodności wg NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	BeiGene
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowy punkt końcowy: Bezpieczeństwo nawrót i zmiana nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych z nietolerancją ibrutynibu lub akalabrutynibu w ocenie badacza • II-rzędowe punkty końcowe: ORR i DOR w ocenie badacza, kontrola choroby, PFS wg badacza; jakość życia (PROs) • Eksploracyjne punkty końcowe: molekularna oporność na inh bitory BTK <p>Bezpieczeństwo oceniane wg kryteriów NCI-CTCAE ver. 5.0</p>
KOMENTARZ	
Badanie BGB-3111-215 pozostaje badaniem niezakończonym, z trwającą rekrutacją. Ze względu na zakres niniejszej analizy klinicznej w wynikach uwzględniono wyłącznie dane dla pacjentów z PBL (dopuszczano też SLL).	
a) Terapia ibrutynibem. b) Terapia akalabrutynibem.	
Jones 2018	
Wieloośrodkowe, niezaślepienie, prospektywne badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL po leczeniu BCRI.	

Jones 2018

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) diagnoza PBL zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008; 4) nawrót lub progresja choroby ze wskazaniem do leczenia po niepowodzeniu terapii brutynem lub idelalizybem (niepowodzenie leczenia lub progresja w trakcie lub po zaprzestaniu leczenia ww. lekami); 5) stan sprawności ogólnej wg ECOG 0–2; 6) odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego (bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\mu\text{l}$; płytki krwi $\geq 30,000/\mu\text{l}$; hemoglobina ≥ 8 g/dl); 7) odpowiednie czynność nerek, wątroby i profil koagulacji (aPTT i PT $< 1,5 \times$ GGN, AspAT, AIAT i bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN, klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min); 8) opisane protokołem stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) wcześniejsze otrzymanie wenetoklaksu; 2) przebyty allo-HSCT w ciągu ostatniego roku; 3) transformacja Richtera potwierdzona badaniem PET lub biopsją; 4) aktywna i niekontrolowana autoimmunologiczna cytopenia; 5) HIV lub przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C wymagające leczenia; 6) inne niż inhbitory BCR leczenie przeciwnowotworowe w ciągu ostatnich 30 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu (chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, terapia eksperymentalna, sterydoterapia); 7) leczenie silnymi i umiarkowanymi inhbitorami cytochromu P450 w ciągu ostatnich 7 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu; 8) spożycie inhbitorów BCR, grejpfrutów, pomarańczy sewilskich, karamboli lub produktów je zawierających w ciągu 3 dni przed pierwszą dawką wenetoklaksu; 9) przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na inhbitory oksydazy ksantynowej i rasburykazy; 10) zespół złego wchłaniania lub inny stan wykluczający dojelitową drogę podania leku; 11) choroba sercowo-naczyniowa NYHA ≥ 2 lub inna, klinicznie istotna w opinii badacza choroba uniemożliwiająca udział pacjenta w badaniu lub interpretację wyników badania; 12) trwająca toksyczność niehematologiczna ≥ 2 . stopnia związana ze stosowaniem wcześniejszej terapii (z wyj. łysienia); 13) inne niekontrolowane stany medyczne, w tym uogólniona infekcja lub gorączka neutropeniczna; 14) inne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich dwóch lat (za wyj. odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ, raka podstawonokomórkowego skóry lub złośliwego raka kolczystokomórkowego skóry, lub innego wyleczonego); 15) ciąża lub karmienie piersią.

POPULACJA	Post-IBR			
	Główna kohorta (<i>main cohort</i>)	Rozszerzona kohorta (<i>expansion cohort</i>)	Łącznie	
	VEN	VEN	VEN	
Liczebność grupy (N)	43	48	91	
Płeć męska [n (%)]	33 (77)	31 (65)	64 (70)	
Wiek pacjentów w latach [mediana [IQR]]	66 [48–80]	65 [28–81]	66 (28–81)	
Rasa [n (%)]	Biała	40 (93)	44 (92)	84 (92)
	0	13 (30)	16 (33)	29 (32)
	1	27 (63)	27 (56)	54 (59)
Stan ogólny wg klasyfikacji ECOG [n (%)]	2	3 (7)	5 (10)	8 (9)
	[mediana [IQR]]	19,0 [2,5–43,2]	6,6 [1,0–32,8]	10,1 [2,5–43,6]
	≥ 25 [n (%)]	17 (40)	10 (22)	27 (30)
Liczba limfocytów ($\times 10^9/l$)	≥ 100 [n (%)]	7 (16)	5 (11)	12 (13)
	Liczba neutrofilów ($\times 10^9/l$) [mediana [IQR]]	3,7 [2,0–11,0]	3,4 [2,3–10,4]	4,2 [2,0–11,0]
	Liczba trombocytów ($\times 10^9/l$) [mediana [IQR]]	116,0 [73,0–166,0]	106,0 [73,0–151,5]	110,0 [73,0–158,0]
Hemoglobina w g/dl [mediana (IQR)]	≥ 5 cm	15 (35)	21 (44)	36 (40)
	≥ 10 cm	7 (16)	2 (4)	9 (10)
	Niskie	15 (35)	21 (44)	34 (37)
Ryzyko zespołu rozpadu guza [n (%)]	Pośrednie	11 (26)	20 (41)	31 (34)
	Wysokie	17 (39)	9 (19)	26 (29)
	Niezmutowany status IGHV [n/N (%)]	25/29 (86)	25/38 (66)	50/67 (75)
Del17p [n/N (%)]	21/43 (49)	21/47 (40)	42/90 (47)	
Del11q [n/N (%)]	13/43 (30)	17/48 (33)	30/91 (33)	
mTP53 [n/N (%)]	15/41 (37)	14/46 (30)	29/87 (33)	
CD38+ [n/N (%)]	21/42 (50)	16/44 (36)	67/86 (43)	
ZAP-70+ [n/N (%)]	12/24 (50)	17/40 (43)	29/64 (45)	

Jones 2018			
Wcześniejsze linie leczenia [mediana [IQR]]	5 [1–12]	4 [1–15]	4 [1–15]
Ibrutinib [n (%)]	43 (100)	48 (100)	91 (100)
Czas trwania terapii ibrutinibem w mies. [mediana [IQR]]	18 [1–56]	21 [1–61]	20 [1–61]
Nawrót w trakcie leczenia ibrutinibem lub po [n (%)]	11 (26)	17 (35)	28 (31)
Oporność na ibrutinibu [n (%)]	32 (74)	30 (63)	62 (68)
Idelalizyb [n (%)]	4 (9)	7 (15)	11 (12)
Czas trwania terapii idelalizybem w mies. [mediana [IQR]]	16 [2–31]	9 [2–33]	9 [2–33]
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Badanie jednoramienne		
Schemat leczenia w grupie badanej	VEN: 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę; w przypadku pacjentów z rozszerzonej kohorty z wysokim obciążeniem guzem i klinicznymi oznakami szybkiej progresji dopuszczano 3-tygodniowy schemat miareczkowania; dopuszczano także możliwość zwiększenia dawki do 600 mg u pacjentów z kohorty rozszerzonej, którzy nie odpowiedzieli do 12 tyg. leczenia		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Nie dotyczy		
Kointerwencje	Profilaktyka TLS w tym m.in.: reduktor kwasu moczowego oraz płyny przed pierwszym podaniem VEN, czynniki wzrostu kolonii granulocytów w przypadku neutropenii		
Okres interwencji	bd		
Okres obserwacji	• Mediana [IQR]: 14 [8–18] mies. dla wszystkich pacjentów, 19 [9–27] mies. dla głównej kohorty i 12 [8–15] mies. dla kohorty rozszerzonej		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IID		
Kierunek badania	Prospektywny		
Testowana hipoteza	Nie dotyczy		
Randomizacja	Nie dotyczy		
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy		
Zaślepienie	Nie dotyczy		
Analiza wyników	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: analiza <i>per protocol</i>, tj. u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia^a • Bezpieczeństwo: analiza <i>per protocol</i>, tj. u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia 		
Utrata z badania	0/91 (0)		
Ocena wiarygodności wg NICE	8/8		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	Abbvie/Genetech		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • I rządowe punkty końcowe: ORR w ocenie badacza po 24. tyg. w kohorcie głównej i po 36. tyg. w kohorcie rozszerzonej • II rządowe punkty końcowe: DOR, TTP, PFS, OS, bezpieczeństwo • Eksploracyjne punkty końcowe: minimalna choroba resztkowa, identyfikacja mutacji BTK i PLCG2, jakość życia (PROs) <p>Bezpieczeństwo oceniano wg kryteriów NCI-CTCAE ver. 4.0</p>		
KOMENTARZ			

a) Eksploracyjne punkty końcowe, j. minimalna choroba resztkowa i status mutacyjny oceniano u wszystkich pacjentów w ramach analizy *per protocol*, dla których dostępne były ww. wyniki.

B.3. Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 71.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SEQUOIA

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SEQUOIA
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	ZAN
Komparator:	BEND+RTX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	PFS w ocenie niezależnej komisji
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k 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] = 0,42 [0,28; 0,63]
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 wyn kami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input 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 checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" 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 blokowa, 1:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wiek, stopień zaawansowania wg Binet; status IGHV oraz region geograficzny.	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
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?		I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie (<i>open label</i>)	I
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?	Nie odnotowano różnic w zakresie częstości naruszeń protokołu, zauważono jednak różnice w częstości stosowania poszczególnych kointerwencji pomiędzy grupami	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Prawdopodobnie różnice były spowodowane odmiennymi mechanizmami działania terapii i koniecznością premedykacji w przypadku stosowania BEND+RTX	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	I
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?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
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	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg iwCLL; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		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?	Niezależna komisja oceniająca podlegała zaślepieniu.	PN
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?	-	ND
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?	-	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?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	I
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?	Ocena zgodna z protokołem, z wykorzystaniem standardowych kryteriów iwCLL, przeprowadzone analizy zgodne z protokołem; dodatkowe analizy wrażliwości spójne z zaplanowaną analizą główną	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

Tabela 72.

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu ALPINE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)
Szczegóły badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Referencja

ALPINE

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

ZAN

Komparator:

IBR

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

ORR w ocenie badacza

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k 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.

RR = 1,13 [1,04; 1,22]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- 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):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- 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 1:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	i stratyfikacją ze względu na wiek, region geograficzny, status oporności, status mutacji del17p/TP53	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
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?	Badanie niezaślepienie	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		I
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?	Nie odnotowano różnic w zakresie częstości naruszeń protokołu ani odmiennej częstości stosowania kointerwencji	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	I
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?	-	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	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg iwCLL; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie, ocena PFS przez badacza.	<u>I</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Wiedza badacza nt. przydziału do grup mogła wpłynąć na sposób oceny PFS (subiektywny punkt końcowy).	<u>PT</u>
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak zaślepienia prawdopodobnie nie miał wpływu na PFS w ocenie badacza, gdyż PFS w ocenie niezależnej komisji zbliżony (HR [95% CI] 1,14 [1,06; 1,23])	<u>PN</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
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?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	<u>I</u>
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?	Ocena zgodna z protokołem, zastosowano standardowe kryteria iwCLL 2008 i analizowano jako najlepszą odpowiedź (<i>best response</i>) z całego okresu obserwacji. Przeprowadzono wiele analiz danych, analiz wrażliwości, a wnioskowanie pomiędzy nimi było spójne.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

B.4. Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych

Tabela 73.
Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	BGB-3111-215	Jones 2018
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	1	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1
SUMA		7/8	8/8

B.5. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 74.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

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

Domena	SLR-NMA
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	>1xNIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1xNIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Kryt. niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. NPM – nie przeprowadzono meta-analizy.

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

Aneks C. Dodatkowe wyniki do analizy klinicznej

C.1. Dodatkowe wyniki do zestawienia jakościowego

Tabela 75.
Dodatkowe wyniki zestawienia jakościowego dla ZAN i VEN w populacji uprzednio leczonej ibrutynibem

Punkt końcowy	ZAN (BGB-3111-215)		VEN (Jones 2018)	
	Mediana OB [mies.]	n/N (%)	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
Skuteczność				
PFS	12	NR [bd]*	14	24,7 [19,2; NR]*
DCR	4,2	bd (100)	14	80/91 (88)
CR+CRi	12	0/bd (0)	14	8/91 (9)
Bezpieczeństwo				
SAE ogółem	<4,2	0/17 (0)	14	45/91 (50)
Zgony ogółem	<4,2	0/17 (0)	14	17/91 (19)
Zgony z powodu AE	12	0/44 (0)	14	6/91 (7)
Zawroty głowy	<4,2	3/17 (18)	14	12/91 (13)
Kaszel	<4,2	2/17 (12)	14	24/91 (26)
Neutropenia ≥3. stopnia	<4,2	1/17 (6)	14	46/91 (51)
Omdlenie ≥3. stopnia	<4,2	1/17 (6)	14	2/91 (2)

*Mediana [95% CI].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza	Stadium	Przedmiotowe leczenie	Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	Termin ostatniej wizyty	Opis przebiegu choroby
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza	Stadium	Przedmiotowe leczenie	Termin rozpoczęcia	Termin zakończenia	Termin ostatniej wizyty	Opis przebiegu choroby
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely a clinical report or study summary.]

<td data-bbox="181 520 887 560"></td> <td data-bbox="887 520 1431 560"></td> <td data-bbox="1431 520 1852 560"></td> <td data-bbox="1852 520 2056 560"></td>				
<td data-bbox="181 560 887 600"></td> <td data-bbox="887 560 1431 600"></td> <td data-bbox="1431 560 1852 600"></td> <td data-bbox="1852 560 2056 600"></td>				
<td data-bbox="181 1061 887 1101"></td> <td data-bbox="887 1061 1431 1101"></td> <td data-bbox="1431 1061 1852 1101"></td> <td data-bbox="1852 1061 2056 1101"></td>				
<td data-bbox="181 1101 887 1141"></td> <td data-bbox="887 1101 1431 1141"></td> <td data-bbox="1431 1101 1852 1141"></td> <td data-bbox="1852 1101 2056 1141"></td>				

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]		

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely a clinical report or study summary.]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely a clinical analysis or report. The text is completely obscured by black bars.]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely a clinical analysis or report. The text is completely obscured by black bars.]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content, likely a clinical analysis or report. The text is completely obscured by black bars.]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

Table with multiple rows of redacted content. The text is obscured by black boxes. Visible elements include a header row, several rows of text with varying lengths, and a large block of redacted text at the bottom of the table.

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]							[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]							[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]					
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 98.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
PFS	SEQUOIA	Czas od momentu randomizacji do progresji lub zgonu bez progresji (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).
	ALPINE	
	BGB-3111-215	Czas od podania pierwszej dawki zanubrutynibu do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu.
ORR	SEQUOIA	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego (CRi), odpowiedzią częściową węzłów chłonnych (nPR), odpowiedzią częściową (PR) lub odpowiedzią częściową z limfocytozą (PR-L). Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami iwCLL 2008.
	ALPINE	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego (CRi), odpowiedzią częściową węzłów chłonnych (nPR) lub odpowiedzią częściową (PR). Ponadto w ramach odpowiedzi na leczenie oceniano także odrębnie częstość odpowiedzi z limfocytozą (PR-L). Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami iwCLL 2008.
	BGB-3111-215	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego (CRi), odpowiedzią częściową węzłów chłonnych (nPR), odpowiedzią częściową (PR) lub odpowiedzią częściową z limfocytozą (PR-L). Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami iwCLL 2008 (w pozostałych jednostkach chorobowych kryteria adekwatnie do stanu chorobowego).
DOR	SEQUOIA	Czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub datą odcięcia danych (<i>cut-off</i>), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
	ALPINE	Czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do progresji lub zgonu.
TTR	SEQUOIA ALPINE	Czas od randomizacji do najwcześniejszej odpowiedzi na leczenie.
TTF	ALPINE	Czas od randomizacji do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu.
OS	SEQUOIA	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	ALPINE	
DCR	BGB-3111-215	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego.
Pogłębienie odpowiedzi	BGB-3111-215	Nie zdefiniowano.
Jakość życia	SEQUOIA	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w domenach takich jak: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowe=a oraz dla pojedynczych elementów w skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia a dla domen objawowych i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie.
	ALPINE	Oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykle codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz w ramach skali wzrokowo-analogowej (ocena własna zdrowia). Wartość indeksu użyteczności mieści się w przedziale 0 do 1, gdzie 0 oznacza zgon a 1 najlepszą jakość życia (możliwe jest również do uzyskania wynik ujemny). W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia.
Bezpieczeństwo	SEQUOIA	Bezpieczeństwo było oceniane przez badacza co 4 tygodnie przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni, zgodnie z historią pacjenta, badaniem i pomiarami laboratoryjnymi. Zdarzenia niepożądane (AE) dokumentowano do czasu wystąpienia progresji lub rozpoczęcia kolejnej terapii PBL. Hematologiczne AE sklasyfikowano wg skali stopniowania toksyczności iwCLL <i>Toxicity Grading Scale</i> , a pozostałe zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.03.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
ALPINE	Hematologiczne AE sklasyfikowano wg skali stopniowania toksyczności <i>iwCLL Toxicity Grading Scale</i> , a pozostałe zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.03. Oznaki/objawy arytmii oceniano podczas każdej wizyty.	
BGB-3111-215	AE sklasyfikowano zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> wersja 5.0.	

Aneks F. Badania wykluczone

F.1. Przeszukanie dla interwencji

Tabela 99.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Mato 2023	Interwencja	Brak informacji o pacjentach leczonych zanubrutynibem	Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:57-67
2.	NA 2020	Interwencja	Terapia trójcelkowa z wykorzystaniem wenetoklaksu, obinutuzumabu i zanubrutynibu	Time-Limited Triplet Therapy Induces Rapid Undetectable MRD Responses in CLL	Oncologist. 2020 Jul;25 Suppl 1(Suppl 1):S8-S9. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0558
3.	Santambrogio 2020	Interwencja	Inhibitory BTK (brak wyników)	BTK mutations in chronic lymphocytic leukaemia treated with BTK inhibitors: A single UK institution experience	HemaSphere. 2020;4:309-310
4.	Cull 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne	Treatment with the bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) demonstrates high overall response rate and durable responses in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Updated results from a phase 1/2 trial	Blood. 2019;134(Suppl1):500
5.	Cull 2022	Metodyka	Badanie jednoramienne	Zanubrutinib for treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia: long-term follow-up of the phase I/II AU-003 study.	Br J Haematol. 2022 Mar;196(5):1209-1218. doi: 10.1111/bjh.17994
6.	Seymour 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne	High overall response rate with the BTK inhibitor BGB-3111 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: an update on safety and activity	Hematological oncology. Conference: 14th international conference on malignant lymphoma palazzo dei congressi. Switzerland. 2017;35:234-235

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
7.	Tam 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	The BTK inhibitor, BGB-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/ refractory b-cell malignancies: Initial report of a phase 1 first-in-human trial	Blood. 2015;126:832
8.	Tam 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne	Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL.	Blood. 2019 Sep 12;134(11):851-859. doi: 10.1182/blood.2019001160.
9.	Tam 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne	Preliminary safety and efficacy data from patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) B-cell malignancies treated with the novel B-cell lymphoma 2 (BCL2) inhibitor BGB-11417 in monotherapy or in combination with zanubrutin b	Blood. 2021;138:1419
10.	Tam 2022	Metodyka	Analiza zbiorcza	Pooled safety analysis of zanubrutin b monotherapy in patients with B-cell malignancies.	Blood Adv. 2022 Feb 22;6(4):1296-1308. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005621.
11.	Tam 2022	Metodyka	Analiza zbiorcza	Rate of Atrial Fibrillation in Patients With B-Cell Malignancies Who Undergo Treatment With Zanubrutin b	American Journal of Hematology. 2022;97:S25-S26
12.	Wang 2022	Metodyka	Opis przypadku	Case report: Zanubrutinib-induced dermatological toxicities: A single-center experience and review.	Front Oncol. 2022 Jul 25;12:941633. doi: 10.3389/fonc.2022.941633.
13.	Xu 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne	Zanubrutin b for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Hematological Oncology. 2019;37:87-88
14.	Xu 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza	Earlier use of zanubrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is associated with greater efficacy: A pooled analysis from 3 studies	Blood. 2020;136:36-37
15.	Xu 2020	Metodyka	Badanie jednoramienne	Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutin b: phase 2, single-arm, multicenter study.	J Hematol Oncol. 2020 May 11;13(1):48. doi: 10.1186/s13045-020-00884-4
16.	Xu 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne	Zanubrutin b monotherapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 34-month follow-up results	Leukemia and Lymphoma. 2021;62:S112-S114
17.	Xu 2023	Metodyka	Badanie jednoramienne	Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: final results and correlative analysis of lymphocytosis	Leukemia and Lymphoma.2023 [Online ahead of Print]. doi:10.1080/10428194.2022.2164692
18.	Xu 2022	Metodyka	Analiza zbiorcza	Zanubrutinib Monotherapy for Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Studies.	Adv Ther. 2022 Sep;39(9):4250-4265. doi: 10.1007/s12325-022-02238-7

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
19.	Zhu 2017	Metodyka	Badanie jednoramienne	BGB-3111, a highly specific BTK inhibitor, is well tolerated and highly active in chinese patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: Initial report of a phase 1 trial in China	Blood. 2017;130(Suppl1):5347
20.	Lin 2020	Populacja	Jedynie dwóch pacjentów leczonych zanubrutynibem	BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax.	Blood. 2020 Jun 18;135(25):2266-2270. doi: 10.1182/blood.2020004782.
21.	Salter 2022	Populacja	Różne nowotwory hematologiczne	Tyrosine kinase inhibitors and tumor lysis syndrome in hematologic malignancies: A systemic review	European Journal of Haematology. 2022;109:166-181
22.	Tam 2016	Populacja	Różne nowotwory hematologiczne	Twice daily dosing with the highly specific BTK inhibitor, Bgb- 3111, achieves complete and continuous BTK occupancy in lymph nodes, and is associated with durable responses in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128(22):642
23.	ChiCTR2100053513 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Prospective, controlled, multicenter real-world clinical study of zanubrutinib versus ibrutinib in maintenance monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma and mantle cell lymphoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053513 .
24.	EUCTR2017-001551-31-SE 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-SE.2017;
25.	EUCTR2018-001366-42-FR 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutin b in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR .
26.	Flinn 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Trial in progress: A phase II, multicenter, single-arm study of zanubrutinib (BGB-3111) in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma intolerant of prior treatment with ibrutinib	Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):TPS8066
27.	Hillmen 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	Phase 3 zanubrutin b (BGB-3111) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):TPS7581
28.	Hillmen 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	Alpine: phase 3 Trial of Zanubrutinib (BGB-3111) Vs Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)	Blood. 2019;134(Suppl1):4307

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
29.	Hillmen 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	ALPINE: phase III zanubrutinib (BGB-3111) versus ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Journal of clinical oncology. 2019;37(15_suppl): TPS7572
30.	NCT03336333 2017	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study Comparing BGB-3111 With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL or SLL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03336333 .
31.	NCT03734016 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734016 .
32.	NCT04458610 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	BTK Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patient	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04458610 .
33.	Zou 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	The impacts of zanubrutinib on immune cells in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.	Hematol Oncol. 2019 Oct;37(4):392-400. doi: 10.1002/hon.2667.
34.	Arustamyan 2022	Typ publikacji	Przeglądy systematyczny nieuwzględniający badań włączonych do analizy klinicznej	The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review	European Journal of Haematology. 2022;109:696-710
35.	Brander 2022	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	The use of zanubrutinib in chronic lymphocytic leukemia.	Clin Adv Hematol Oncol. 2022 Dec;20(12):705-708.
36.	Chanan-Khan 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a Bayesian network meta-analysis.	HemaSphere. 2022;6:3290
37.	Chanan-Khan 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Network meta-analysis of progression free survival in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	HemaSphere. 2022;6:3289
38.	Christensen 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	Cardiotoxicity of BTK inhibitors: brutinib and beyond.	Expert Rev Hematol. 2022 Apr;15(4):321-331. doi: 10.1080/17474086.2022.2067526.
39.	Das 2019	Typ publikacji	Praca poglądowa	Zanubrutinib in B-cell malignancies.	Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):e470. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30523-6.
40.	Desikan 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	BTK inhibitor selection for chronic lymphocytic leukemia: which drug for which patient?	Expert Rev Hematol. 2022 May;15(5):403-409. doi: 10.1080/17474086.2022.2074393.
41.	Fresa 2021	Typ publikacji	Praca poglądowa	Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review.	J Clin Med. 2021 Oct 30;10(21):5104. doi: 10.3390/jcm10215104.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
42.	Killock 2022	Typ publikacji	Praca pogładowa	Zanubrutin b succeeds in head-to-head with ibrutin b in R/R CLL.	Nat Rev Clin Oncol. 2022 Dec 21. doi: 10.1038/s41571-022-00724-z.
43.	Lew 2022	Typ publikacji	Praca pogładowa	Health-related quality of life for patients with chronic lymphocytic leukaemia: A critical outcome measure in the era of highly effective therapies	British Journal of Haematology. 2022;197:394-396
44.	NA 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Twice daily dosing with the highly specific BTK inhibitor, BGB-3111, achieves complete and continuous BTK occupancy in lymph nodes, and is associated with durable responses in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:11-12
45.	NA 2022	Typ publikacji	News	BTK Inh bitor Options Expand for CLL/SLL.	Cancer Discov. 2022 Dec 16:OF1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0080.
46.	NA 2022	Typ publikacji	Praca pogładowa	SEQUOIA: results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Bendamustine + Rituximab in Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	Clinical advances in hematology & oncology. 2022;20:12–13
47.	Schmelz 2021	Typ publikacji	Protokół przeglądu systematycznego	Bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukemia	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021; 2021(9): CD014681.
48.	Stephens 2021	Typ publikacji	Praca pogładowa	Second-Generation Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Simply the Best Treatments for Chronic Lymphocytic Leukemia?	Journal of Clinical Oncology. 2021;39:3419-3422
49.	Tam 2019	Typ publikacji	Wywiad z badaczem	Zanubrutinib: a novel BTK inh bitor in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma.	Clin Adv Hematol Oncol. 2019 Jan;17(1):32-34.

F.2. Dodatkowe przeszukanie dla komparatorów

Tabela 100.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Anderson 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Safety, efficacy and immune effects of venetoclax 400 mg daily in patients (PTS) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Haematologica. Conference: 21st congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016;101:228
2.	Jones 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib	Blood. Conference: 58th annual meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. United States. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206. 2016;128(22):637
3.	Davids 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Haematologica. Conference: 21st congress of the European Hematology Association. Denmark. 2016;101:59
4.	Jones 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy	Blood. 2015;126:715
5.	Wierda 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Interim quality of life results with venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with relapsed/refractory del(17P) chronic lymphocytic leukemia	Haematologica. Conference: 21st congress of the European hematology association. Denmark. 2016;101:148
6.	Jain 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	BCR inhibitor failure in CLL: An unmet need	Blood. 2016;128:2193-2194
7.	Davids 2017	Populacja	Brak pacjentów z PBL	Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma.	J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):826-833. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
8.	Cochrane 2022	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu ibrutynibu i idelalizybu (brak odrębnych wyników dla niepowodzenia ibrutynibu)	Impact of venetoclax monotherapy on the quality of life of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results from the phase 3b VENICE II trial.	Leuk Lymphoma. 2022 Feb;63(2):304-314. doi: 10.1080/10428194.2021.1986217.
9.	Mato 2017	Populacja	Pacjenci po niepowodzeniu	Optimal sequencing of brutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients.	Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1050-1056. doi: 10.1093/annonc/mdx031.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
10.	Eyre 2019	Metodyka	Badanie obserwacyjne	Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis.	Br J Haematol. 2019 May;185(4):656-669. doi: 10.1111/bjh.15802.

Aneks G. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

G.1. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 101.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input 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	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
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.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input 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 <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input 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?		I / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		I / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
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 / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
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?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		I / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
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?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
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?	ND / T / PT / <u>PN</u> / 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?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
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?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal,	T / PT / <u>PN</u> / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

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

G.1. Formularz do oceny wiarygodności badań nierandomizowanych

Tabela 102.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	Badanie
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA		

G.2. Formularz do oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 103.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	
<p>„Tak” jeśli:</p> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
Opcjonalnie (rekomendowane)	
<input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie do publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności <p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analیزی

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wie kość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

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

G.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Akronim badania		
Opis + cel badania		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Interwencja	Komparator
Cecha 1		
Cecha 2		
SCHEMAT BADANIA		
Schemat leczenia w grupie badanej		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		
Kointerwencje		
Okres leczenia		
Okres obserwacji		

Akronim badania
OCENA WIARYGODNOŚCI
Typ i podtyp badania wg AOTMIT
Kierunek badania
Testowana hipoteza
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Analiza wyników
Utrata z badania, n (%)
Ocena ryzyka błędu systematycznego
Lokalizacja badania
Sponsor badania
PARAMETRY PODLEGAJĄCE OCENIE W BADANIU
I-rzędowy punkt końcowy: II-rzędowe punkty końcowe: Eksploracyjne punkty końcowe:
KOMENTARZ

Tabela 104.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 105.
Formularz do ekstrakcji punktów końcowych związanych z czasem

Punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator		p	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]			

Tabela 106.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator		p	Ref.
		N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	MD [95% CI]			