

Institut Arcano
ul. Kukieńskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Produkt leczniczy **Venclyxto[®]**
(wenetoklaks) w skojarzeniu
z obinutuzumabem w leczeniu
pacjentów z uprzednio nieleczoną
przewlekłą białaczką limfocytową
(PBL) - analiza efektywności
klinicznej

Kraków, maj 2023

SPIS TREŚCI

Spis treści	1
Dane dotyczące opracowania analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	8
1. Metodyka.....	14
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	14
1.2. Pytanie kliniczne.....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	15
1.4. Metody identyfikacji badań.....	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	21
1.6. Ocena jakości danych.....	22
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzną.....	22
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzną.....	23
1.7. Analiza ilościowa.....	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	24
1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event).....	24
1.7.4. Ocena heterogeniczności badań i porównanie pośrednie.....	24
2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	25
3. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	26
4. Porównawcza analiza efektywności klinicznej wenetoklakso w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem STANDARDOWEJ immunochemioterapii (SCIT) w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.....	28
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	28
4.2. Skuteczność kliniczna.....	30
4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	31
4.2.2. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej.....	32
4.2.3. Przeżycie całkowite (OS).....	33
4.2.4. Odpowiedź na leczenie (ang. response rate).....	34
4.2.5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	37
4.2.6. Czas do następnej terapii (TTNT).....	39
4.3. Jakość życia (QoL).....	40
4.4. Bezpieczeństwo.....	40
5. Analiza efektywności klinicznej wenetoklakso w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem AKAL i IBR w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.....	51
5.1. Cel i podejście.....	51
.....	52
.....	52
.....	54

6. Efektywność kliniczna wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem skalebrutynibu (AKAL) w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową – zestawienie danych	63
6.1. Ocena heterogeniczności badań klinicznych.....	63
6.2. Wyniki zestawienia danych - skuteczność.....	68
6.2.1. <i>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</i>	68
6.2.2. <i>Przeżycie całkowite (OS)</i>	69
6.2.3. <i>Odpowiedź na leczenie (ang. response rate)</i>	70
6.2.4. <i>Czas do następnego leczenia (TTNT)</i>	71
6.3. Wyniki zestawienia danych - bezpieczeństwo.....	72
7. Efektywność kliniczna wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem ibrutynibu (IBR) w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową – zestawienie danych	75
7.1. Ocena heterogeniczności badań klinicznych.....	75
7.2. Wyniki zestawienia danych - skuteczność.....	81
7.2.1. <i>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</i>	81
7.2.2. <i>Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej</i>	82
7.2.3. <i>Przeżycie całkowite (OS)</i>	83
7.2.4. <i>Odpowiedź na leczenie (ang. response rate)</i>	84
7.3. Wyniki zestawienia danych - bezpieczeństwo.....	85
8. Efektywność praktyczna wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową	87
8.1. Wyniki wyszukiwania.....	87
9. Poszerzona ocena bezpieczeństwa	88
9.1. Cel.....	88
9.2. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vendyxo® (wenetoklaks).....	88
9.2.1. <i>Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa - Vendyxo®</i>	88
9.2.2. <i>Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vendyxo®</i>	88
9.2.3. <i>Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vendyxo® na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL 91</i>	88
9.2.4. <i>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Vendyxo®</i>	93
9.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab).....	93
9.3.1. <i>Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa - Gazyvaro®</i>	93
9.3.2. <i>Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Gazyvaro®</i>	94
9.3.3. <i>Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Gazyvaro® na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL 98</i>	94
9.3.4. <i>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Gazyvaro®</i>	99
10. Ograniczenia	101
11. Dyskusja	102
11.1. Wyszukiwanie publikacji.....	102
11.2. Wybór komparatora.....	103
11.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	103
11.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	104
11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami systematycznymi.....	104
12. Wnioski końcowe	105
13. Załączniki	106

13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interwencji	106
13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla komparatora-aktualizacja	107
13.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA	110
13.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego	112
13.3.1. Ocena jakości badań RCT według Risk of Bias-2	141
13.4. Dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania GAA/CIL13	167
13.5. Formularze ekstrakcji danych	211
13.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	211
13.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	211
13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	212
13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	212
13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	212
13.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	213
14. Piśmiennictwo	214
14.1. Metodyka	214
14.2. Badania włączone do analizy głównej	214
14.3. Badania rozpatrywane pod kątem porównania pośredniego	215
14.4. Piśmiennictwo uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa	219
14.5. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków	220
14.6. Publikacje wykluczone	220
14.6.1. Publikacje wykluczone dla interwencji	220
14.6.2. Publikacje wykluczone, rozpatrywane w ramach porównania pośredniego	221
15. Spis tabel	222
16. Spis wykresów i rysunków	224

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

AUTORZY- Instytut Arcana

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

Konflikt interesów

Report sfinansowany przez firmę Abbvie sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event)
AEPi	Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. Adverse Events of Particular Interest)
AIHA	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ang. Acquired Autoimmunohemolytic Anemia)
AKAL	Akalebrutynib
AKAL ± OBI	Akalebrutynib ± Obinutuzumab
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiobódczych komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
anty-CD20	Przeciwciało/antygen anty-CD20
ADMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BCL-2	Białko antyapoptotyczne BCL-2 (ang. B-cell Lymphoma 2)
BCR	Receptor limfocytów B (ang. B-cell Receptor)
BR	Bendamustyna + Rytuksymab
BTX	Kinaza tyrozynowa Brutona
BTXI	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCR	Kladrybina + Cyklofosfamid + Rytuksymab
CD20 ⁺	Limfocyty B o immunofenotypie CD20 ⁺
CHLO	Chlorambucyl
CHLO+OBI	Chlorambucyl + obinutuzumab
CHLO+R	Chlorambucyl + rytuksymab
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CHOP	Cyklofosfamid + doxorubicyna + winkrystyna+prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CIRS	Indeksowa ocena obciążenia pacjenta chorobami (ang. Cumulative Index Rating Scale)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CR	Całkowita odpowiedź (ang. Complete Response/Remission)
CRi	Całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku (ang. CR With Incomplete Marrow Recovery)
CrCl	Klirens kreatyniny (ang. Creatinine Clearance)
CT	Tomografia komputerowa (ang. Computed Tomography)
CyP	Cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
del	Delecja
del17p	Delecja chromosomu 17p
DIC	Rozlane krzepnięcie wewnątrzmaciczne (ang. Disseminated Intravascular Coagulation)
DLBL	Oftonak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOI	Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration Of Response)
EBM	Evidence-Based Medicine
ECOG	Skala sprawności chorego wg Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Przyciąż wolne od zdarzeń (ang. Event-Free Survival)
eGFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate)

EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
F	Fludarabina
FACT	Kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FC	Fludarabina + cyklofosfamid
FL	Chłoniak grudekowy (ang. <i>Follicular Lymphoma</i>)
FCR	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	Amerkańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencja hybrydyzacji in situ (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
HDMP	Metylprednizolon w dużych dawkach (ang. <i>High-Dose Methylprednisolone</i>)
Hb	Hemoglobina
HBV	Wirus wywołujący zapalenie wątroby typu b (ang. <i>Hepatitis b Virus</i>)
HCV	Wirus wywołujący zapalenie wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Łudzi i wirus upośledzenia odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	hazard węglodny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Ig	Immunoglobulina
IgHV	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (ang. <i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
INHL	Indolentny chłoniak nieziarniczy (ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
IPP	Inhibitory pompy protonowej
IQR	Rozebieżność kwartylna (ang. <i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention to Treat</i>)
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
I.v.	Podanie dożylna (łac. <i>intravenosa</i>)
kg	Kilogram
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
MedDRA	System Służący do Klasyfikacji Zdarzeń/Działań Niepożądaných Wg Kategorii Zaburzeń (Układów i Narządów) (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MESH	System metałaných, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
mg	Miligram
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
mut TP53	Mutacja germinalna genu TP53
NCI CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądaných Narodowego Instytutu ds. Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NCI WG	Grupa Robocza Narodowego Instytutu Raka (ang. <i>National Cancer Institute-Working Group</i>)
NK	Komórki NK (ang. <i>Natural Killer</i>)
NNT	Number Needed To Treat
NNH	Number Needed To Harm
NYHA	New York Heart Association
Obi	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Ogólne odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżyte całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)

PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresa choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
PET	Pozycjonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżyje wolne od progresji (ang. <i>Progression-free Survival</i>)
PIOOS	Population Intervention Comparison Outcome, skrótami populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
PL	Program lekowy
PLT	Płytki krwi (ang. <i>Platelets</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
p.o.	Podanie doustne (łac. <i>Per Os</i>)
PR	Całkowita odpowiedź (ang. <i>Partial Response/Remission</i>)
PRO	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. <i>Patient Reported Outcomes</i>)
R	Rytuksymab
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RoB	Ryzyko błędów systematycznych (ang. <i>Risk of Bias</i>)
SQT	Standardowa immunochemioterapia (ang. <i>Standard Immunotherapy</i>)
SAE	Opłakłe zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
SOC	System Organ Class
TEAE	Zdarzenia niepożądane zabójcze w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
TTNT	Czas do następczej terapii (ang. <i>Time to Next Treatment</i>)
TP53	Gen kodujący białko p53
UMRD	Negatywalnie minimalne choroby resztkowe (ang. <i>Undetectable Minimal Residual Disease</i>)
URPLWMPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ve	Wenetoklekt + rytuksymab
VEN	Wenetoklekt
VEN + OBI	Wenetoklekt + obinutuzumab
VEN + R	Wenetoklekt + rytuksymab
VEN + OBI+BR	Wenetoklekt + obinutuzumab + brutynib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclycto® (wenetoklaks, VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) względem:

- o Standardowej immunochemioterapii tj. schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz schematu BR (bendamustyna + rytuksymab);
- o Akalebrutynibu (AKAL);
- o Ibrutynibu (IBR)

w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłębska kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CRIS ≤ 6).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie. Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy AbbVie sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. Evidence Based Medicine).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

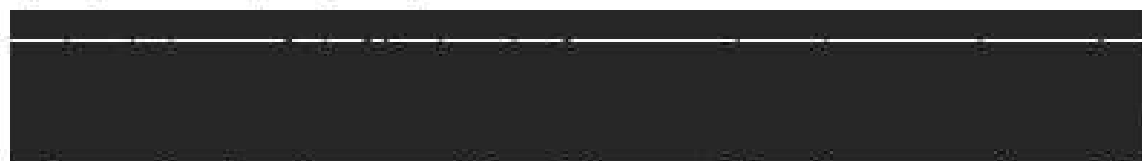
W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (przez OVID) oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13.02.2023 r. oraz 16.02.2023 r., odpowiednio dla interwencji i komparatorów.

Wyniki wyszukiwania dla VEN+OBI

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte badanie kliniczne – GAIA/CLL13 spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną VEN+OBI względem standardowej immunochemioterapii tj. FCR/BR w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłębska kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CRIS ≤ 6).



Wyniki wyszukiwania dla pozostałych komparatorów



[Redacted text block]

Wyniki

Porównawcza analiza efektywności klinicznej VBN+OBI względem standardowej immunochemioterapii (FCR, BR) stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez obecności chorób współistniejących

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

Analiza efektywności klinicznej VEN+OBI względem AKAL stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową – zestawienie danych

Zestawienie danych dla porównania VEN+OBI vs AKAL przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badania GATA/CLL13 oraz badania ELEVATE-7M. Należy podkreślić, iż zestawienie to przeprowadzono dla odmiennych populacji tj. populacji określonej jako „fit” (dla VEN+OBI) oraz ze względu na brak danych dla populacji „fit” dla sikslebrutynibu, w zestawieniu uwzględniono dane dla populacji „unfit”. Wyniki zestawienia danych zaprezentowano poniżej.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [redacted] vs 46,9 miesiąca) dla których prezentowano dane dla PFS mediana PFS dla [redacted] Oszacowane z krzywych Kaplana-Meiera wskaźniki 4 letniego przeżycia bez progresji choroby lub zgonu są [redacted] pomiędzy porównywanymi interwencjami i wynoszą odpowiednio dla ramienia VEN+OBI [redacted] versus dla ramienia AKAL 72%.

Przeżycie całkowite (OS)

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [redacted] vs 46,9 miesiąca) dla których prezentowano dane dla OS mediana OS dla porównywanych interwencji [redacted] Oszacowane z krzywych Kaplana-Meiera wskaźniki 4 letniego [redacted] versus dla ramienia AKAL 85%.

Odpowiedź na leczenie

- wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie był zbliżony pomiędzy analizowanymi ramionami i wynosił odpowiednio dla VEN+OBI: [redacted] oraz AKAL: 89%. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie była [redacted] podczas gdy w ramieniu AKAL [redacted] 7% chorych. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano odpowiednio wśród [redacted] chorych leczonych VEN+OBI oraz 77% chorych przyjmujących AKAL.

Czas do następnej terapii

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [redacted] vs 28,3 miesiąca) dla których prezentowano dane mediana TTNT dla porównywanego leczenia [redacted] Oszacowane z krzywych Kaplana-Meiera 3 letnie wskaźniki TTNT [redacted] wynoszą dla VEN+OBI [redacted] versus dla ramienia AKAL 86%.

Zgony

- częstość występowania zgonów w populacji chorych starszych [redacted] w obu porównywanych ramionach i wynosiła odpowiednio dla VEN+OBI [redacted] podczas gdy dla AKAL 7%.

Utrata chorych z okresu obserwacji

- odsetek chorych, których utracono z okresu obserwacji był [redacted] w ramieniu chorych przyjmujących VEN+OBI i wynosił [redacted] podczas gdy w ramieniu chorych poddanych terapii AKAL <1%.

Zdarzenia niepożądane ogółem

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [redacted] vs 28,3 miesiąca) dla których prezentowano dane częstość występowania AE ogółem [redacted] w obu porównywanych ramionach i wynosiła odpowiednio dla VEN+OBI [redacted] podczas gdy dla AKAL (głównie chorzy starsi) 93%.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

- odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [redacted] vs 28,3 miesiąca) dla których

prezentowano dane był [REDAKTOWANE] w przypadku terapii VEN+OBI względem leczenia AKAL i wynosił [REDAKTOWANE] oraz 31,8%.

AE prowadzące do przerwania leczenia

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramieniu AKAL dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [REDAKTOWANE] vs 46,9 miesiąca) dla których prezentowano dane częstość występowania AE prowadzących do przerwania leczenia była [REDAKTOWANE] w ramieniu VEN+OBI [REDAKTOWANE] podczas gdy w AKAL (głównie chorzy starsi) 12,3%.

Poszczególne AE

Analiza efektywności klinicznej VEN+OBI względem IBR stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową – zestawienie danych

Zestawienie danych dla porównania VEN+OBI vs IBR przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badania GAIA/CLL13 oraz badań ALLIANCE i RESONATE-2. Należy podkreślić, iż zestawienie to przeprowadzono dla odmiennych populacji tj. populacji określanej jako „ft” dla VEN+OBI oraz – ze względu na brak danych dla populacji „ft” dla ibrutyribu, w zestawieniu uwzględniono dane dla populacji „unft”.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramionach IBR dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [REDAKTOWANE] vs 38,8 oraz max 36 miesięcy) dla których prezentowano dane dla PFS mediana PFS nie [REDAKTOWANE]. Wyznaczone z krzywych Kaplana-Meiera wskaźniki 2 letniego przeżycia bez progresji choroby [REDAKTOWANE] pomiędzy porównywanymi interwencjami i wynoszą odpowiednio dla ramienia VEN+OBI [REDAKTOWANE] podczas gdy dla chorych przyjmujących IBR 87-89%. Analogicznie, 4 letnie wskaźniki PFS wynoszą dla ramienia chorych leczonych VEN+OBI [REDAKTOWANE] niż zareportowane dla ramienia IBR: 73%.

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej

- odsetek chorych, u których uzyskano negatywizację minimalnej choroby resztkowej w ramieniu chorych stosujących VEN+OBI [REDAKTOWANE] wynosił [REDAKTOWANE] i był [REDAKTOWANE] niż ten zareportowany w badaniu dla IBR (dane dla ~9 miesięcy), gdzie wynosił on 1%.

Przeżycie całkowite (OS)

- zarówno w ramieniu VEN+OBI jak i ramionach IBR dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji (tj. [REDAKTOWANE] vs 38,8 oraz max. 36 miesięcy) dla których prezentowano dane mediana OS dla [REDAKTOWANE]. Wyznaczone z krzywych Kaplana-Meiera wskaźniki 2 letniego przeżycia całkowitego [REDAKTOWANE] pomiędzy porównywanymi interwencjami i wynoszą odpowiednio dla ramienia VEN+OBI [REDAKTOWANE]. Analogicznie, wskaźniki te w przypadku chorych przyjmujących IBR wynoszą 90% lub 93% w zależności od badania. Co więcej, 4 letnie wskaźniki PFS wynoszą dla ramienia, w którym chorzy przyjmowali [REDAKTOWANE] dla chorych młodszych oraz starszych i są [REDAKTOWANE] niż te zareportowane dla ramienia IBR: 81%.

Odpowiedź na leczenie

- wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji tj. [REDAKTOWANE] dla VEN+OBI oraz 18,2 miesiący dla IBR był nieznacznie [REDAKTOWANE] w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI: [REDAKTOWANE] podczas gdy dla pacjentów poddanych leczeniu IBR: 92%. Częstość występowania CR+CRi na leczenie była [REDAKTOWANE] w przypadku chorych przyjmujących VEN+OBI: [REDAKTOWANE] podczas gdy w ramieniu IBR – jedynie 18% chorych.

Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio wśród [REDAKTOWANO] chorych leczonych VEN+OBI oraz 71% chorych przyjmujących IBR.

Zgony

- częstość występowania zgonów w populacji chorych starszych była [REDAKTOWANO] i wynosiła odpowiednio [REDAKTOWANO] dla VEN+OBI oraz 7% dla IBR.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

[REDAKTOWANO]

Wnioski

[REDAKTOWANO]

Podsumowując, finansowanie leczenia skojarzonego składającego się z wenetoklaksu stosowanego w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) zwiększy wachlarz możliwości leczenia w przypadku I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Wprowadzenie leczenia VEN+OBI umożliwi dostęp do ograniczonego w czasie oraz skuteczniejszego i bezpieczniejszego leczenia.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMIT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformulowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowiły przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *Study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [11].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [5].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclyxto® (substancja czynna: wenetoklaks) stosowanego w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem:

- Standardowej immunochemioterapii tj. schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz schematu BR (bendamustyna + rytuksymab);
- Akalabrutynibu (AKAL);
- Ibrutynibu (IBR)

w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klinens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

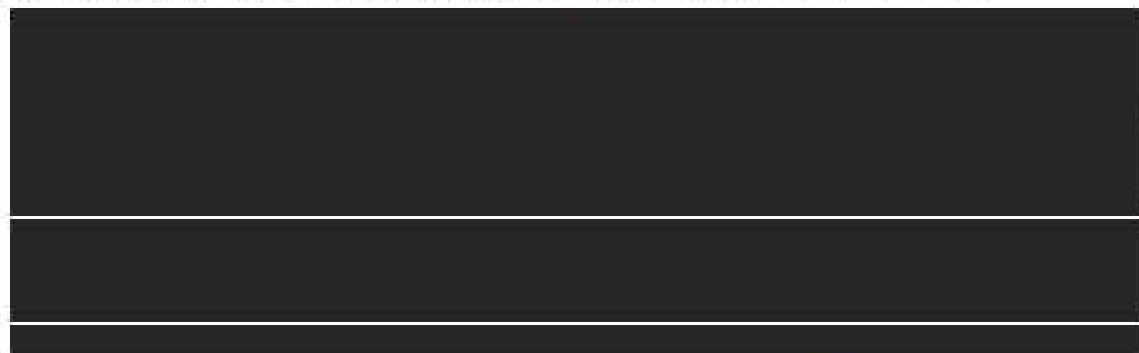
Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
----------	--------------------	---------------------

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli (wiek ≥ 18 lat) pacjenci z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności chorób współistniejących (kłęrens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Interwencja	Wenetoklak w połączeniu z obinutuzumabem – dawkiowanie i sposób podania zgodny z zapisami PL	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Komparatory	Standardowa immunochemioterapia tj.: <ul style="list-style-type: none"> Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) Akalebrnutylib (AKAL) Ibrutylib (IBR)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej; Wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS); Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, PD oraz SD) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>; DOR); Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>, TTNT); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata z okresu obserwacji; Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem; Zdarzenia niepożądane ogółem (AE); Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem; Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AEPI) ogółem; Poszczególne AEPI (1-3 stopnia) 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane zarówno w formie streszczeń konferencyjnych/ pełnego tekstu w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania oraz biorąc pod uwagę powyższe kryteria zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte, równoległe, wielośrodkowe badanie kliniczne – GAIA/CLL13 spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną VBN+OBI względem standardowej immunochemioterapii (BR/FCR) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłęrens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem względem akalabrutynibu (AKAL) oraz ibrutynibu (IBR) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.



Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatorów sformułowane w oparciu o schemat PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (PICOS) - analiza główna - komparatory

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli (wiek ≥ 18 lat pacjenci z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), w dobrym stanie ogólnym (ECOG: 0-2), bez wcześniejszego leczenia systemowego	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia – dzieci i młodzież, inne nowotwory proliferacyjne.
Komparatory		
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej; Wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS); Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, PD oraz SD) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>; DOR); Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>, TTNT); <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utrata z okresu obserwacji; Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem; Zdarzenia niepożądane ogółem (AE); Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem; Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AEPI) ogółem; 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Poszczególne AEP1 (1-3 stopnia) 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia – badania bez randomizacji
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdy te prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań dla poszukiwanych punktów końcowych 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia – badania opublikowane jedynie w formie streszczeń konferencyjnych

Do następujących analiz dodatkowych zostaną włączone badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej;

- **Przegląd badań wtórnych:** opublikowane w formie pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające co najmniej kryteria PICOS dla populacji (fit), interwencji i komparatorów zdefiniowanych w APD;
- **Efektywność praktyczna:** opublikowane w formie pełnotekstowej badania oceniające efektywność praktyczną wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji dorosłych pacjentów bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6);
- **Poszerzona ocena bezpieczeństwa:**
 - profil bezpieczeństwa według ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO-UMC.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W przypadku wyszukiwania dla komparatorów była to aktualizacja istniejącego już wyszukiwania zaprezentowanego w dokumencie [10].

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline (przez OVID);
 - EMBASE (przez OVID);
 - baza *Cochrane database of Systematic Review, Cochrane Clinical Answers*.

Strategię wyszukiwania w ww bazach zamieszczono w załączniku. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 13.02.2023 r. oraz 16.02.2023 r., odpowiednio dla interwencji i komparatorów (aktualizacja). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

W celu odnalezienia informacji na temat badań analizowano piśmiennictwo opracowań wtórnych (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOR], którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Nie stwierdzono rozbieżności podczas selekcji pomiędzy analitykami.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W przypadku wyszukiwania dla komparatorów była to aktualizacja istniejącego już wyszukiwania zaprezentowanego w dokumencie [10].

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline (przez OVID);
 - EMBASE (przez OVID);
 - *Cochrane Central Register of Controlled trials, Cochrane database of Systematic Review, Cochrane Clinical Answers, The Cochrane Methodology Register*
- serwisy internetowe:
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLWMIPIB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*);
 - WHO Uppsala Monitoring Center.
- rejestry badań klinicznych:

- www.clinicaltrials.gov.
- www.clinicaltrialsregister.eu.
- Abstrakty z następujących konferencji od roku 2021 (aktualizacja):
 - *ASCO Annual Meeting*
 - *EHA Virtual Congress*
 - *EHA Congress*
 - *ASH Annual Meeting*
 - *ESMO Virtual Congress*
 - *ESMO Congress*
 - *ESMO Targeted Anticancer Therapies Virtual Congress (TAT)*
 - *ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress (TAT)*
 - *ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress*
 - *ESMO Immuno-Oncology Congress*
 - *ESMO Asia Virtual Congress*
 - *ESMO Asia Congress*
 - *Virtual ISPOR*.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 13.02.2023 r. oraz 16.02.2023 r., odpowiednio dla interwencji i komparatorów (aktualizacja). W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”). Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z podmiotem odpowiedzialnym.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim oraz polskim (wytyczne AOTMiT).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Nie stwierdzono rozbieżności podczas selekcji pomiędzy analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [5].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych Clinicaltrials.gov [www.clinicaltrials.gov] oraz clinicaltrialsregister.eu [www.clinicaltrialsregister.eu].

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych dnia 10 lutego 2023 r. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „venetoclax AND obinutuzumab”.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono odpowiednio 60 oraz 22 rekordy, spośród których kryteria włączenia do przeglądu głównego spełniały badania GATA/CLL13 (NCT02950051), badanie CRISTALLO (NCT04285567), badanie CLL17 (NCT04608318) oraz badanie obserwacyjne P17-13 (NCT03342144). Szczegółowy opis zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Lista badań trwających dla schematu VEN+OBI

Numer NCT	Populacja	Interwencje*	Status badania
NCT02950051 ¹ 2013-004936-36	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleżoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłęrens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6)	Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs FCR/BR	Trwające (aktywne) Przewidywana data zakończenia: I 2024
NCT04285567 ² 2019-003327-37	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleżoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłęrens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6)	Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs FCR/BR	Na etapie rekrutacji Przewidywana data zakończenia: VI 2023
NCT04608318 ³ 2019-003834-99	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleżoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) (kłęrens kreatyniny ≥ 30 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 4)	Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) vs ibrutinib (IBR)	Na etapie rekrutacji Przewidywana data zakończenia: III 2027
NCT03342144 ⁴	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleżoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) leczeni VEN+OBI	Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI)	Na etapie rekrutacji Przewidywana data zakończenia: XII 2023

*Przedstawiono jedynie interwencje zdefiniowane w PICOs

1) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02950051?term=venetoclax+AND+obinutuzumab&rank=1&rank=46>

2) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04285567?term=venetoclax+AND+obinutuzumab+VEN+OBI+vs+FCR+BR&rank=1&rank=37>

3) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04608318?term=venetoclax+AND+obinutuzumab+VEN+OBI+vs+ibrutinib+IBR&rank=1&rank=99>

4) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03342144?term=venetoclax+AND+obinutuzumab+VEN+OBI&rank=1&rank=1>

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji.
- dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów względnych;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z metodologią oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB-2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.3) [4, 8] oraz publikacji Sterne 2019 [7].

Skala RoB-2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);

- Domena 4: Ryzyko błędów systematycznych związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- Domena 5: Ryzyko błędów systematycznych związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędów systematycznych w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędów systematycznych w ramach każdej domeny dla konkretnego punktu końcowego.

Ryzyko błędów systematycznych w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż, najmniej oceniona domena determinuje całłościową ocenę w skali RoB-2 [2, 3, 4].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [6].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przeobrażenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę *Mantel-Haenszla* [4] z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń wynosiła zero, w tym przypadku wartość tego parametru nie została oszacowana.

Zaletą „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4]. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH – number needed to harm*.

W przypadku gdy wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczą skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. *cenzurowanie*), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

1.7.4. Ocena heterogeniczności badań i porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – tzw. analiza metodą porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] każda próba przeprowadzenia porównania pośredniego musi zostać poprzedzona przeprowadzeniem oceny heterogeniczności metodycznej i klinicznej badań włączonych do analizy. Wytyczne zalecają dokładną analizę populacji badanej, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych, a następnie przedstawienie w formie tabelarycznej różnic zidentyfikowanych pomiędzy badaniami. Jeżeli heterogeniczność badań jest zbyt duża, należy poprzestąć na jakościowym zestawieniu wyników.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy danych:

- Medline (via OVID);
- Embase (via OVID);
- Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);

pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.02.2023 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kłębska kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów

w

skali

CIRS6).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Biorąc pod uwagę predefiniowane kryteria (PICOS) zdefiniowane w metodycie niniejszego przeglądu systematycznego, włączeniu podlegały pierwotne, randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną schematu VEN + OBI względem wybranych komparatorów tj. schematów FCR oraz BR, jak również akalabrutynibu (AKAL) i ibrutynibu (IBR) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 ≤ 6).

Ostatecznie biorąc pod uwagę powyższe kryteria zidentyfikowano jedno, poprawnie zaprojektowane randomizowane, otwarte, równoległe, wieloośrodkowe badanie kliniczne – *SAIA/CLL13* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej, porównujące efektywność kliniczną VEN+OBI względem standardowej immunohemioterapii (FCR/BR) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 ≤ 6).

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem względem akalabrutynibu (AKAL) oraz ibrutynibu (IBR) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności

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

[Redacted text block containing blacked-out content]



4. PORÓWNAWCZA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WENETOKLAKSU W POŁĄCZENIU Z OBINUTUZUMABEM (VEN+OBI) WZGLĘDEM STANDARDOWEJ IMMUNOCHEMIOTERAPII (SCIT) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z UPRZEDNIO NIELECZONĄ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, prospektywne randomizowane, otwarte, równoległe, wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp wg AOTMIT: II A) – GATA/CLL13 [12-20].

Wyniki badania GATA/ dostępne są aktualnie w domenie publicznej jedynie w formie streszczeń konferencyjnych oraz jednej prezentacji [12-15]. W ramach dostępnych w domenie publicznej danych badania GATA CLL13, wyniki dla porównania VEN + OBI przedstawiono łącznie dla standardowej immunochemioterapii (SCIT), stanowiącej podanie odpowiednio schematu FCR dla chorych w wieku ≤ 65 lat oraz BR dla chorych w wieku > 65 lat. Niemniej jednak Zleceniodawca udostępnił materiały dodatkowe [18-20], w których przedstawione są m.in. wyniki dotyczące omawianej próby klinicznej w podziale pozwalającym na przeprowadzenie z zachowaniem istoty randomizacji porównania efektywności ocenianej interwencji dla każdego ze składowych SCIT oddzielnie – tj dla schematów BR oraz FCR [18]. Zidentyfikowano również sam protokół badania który wykorzystano do opisu i oceny metodyki badania [17].

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia uwzględniających wenetoklaks względem standardowej immunochemioterapii (FCR/BR). Populację włączoną do badania stanowili dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w dobrym stanie ogólnym „fit” (CIRS score≤6 oraz prawidłowa wartość klirensu kreatyniny) z brakiem del17p/mut. TP53.

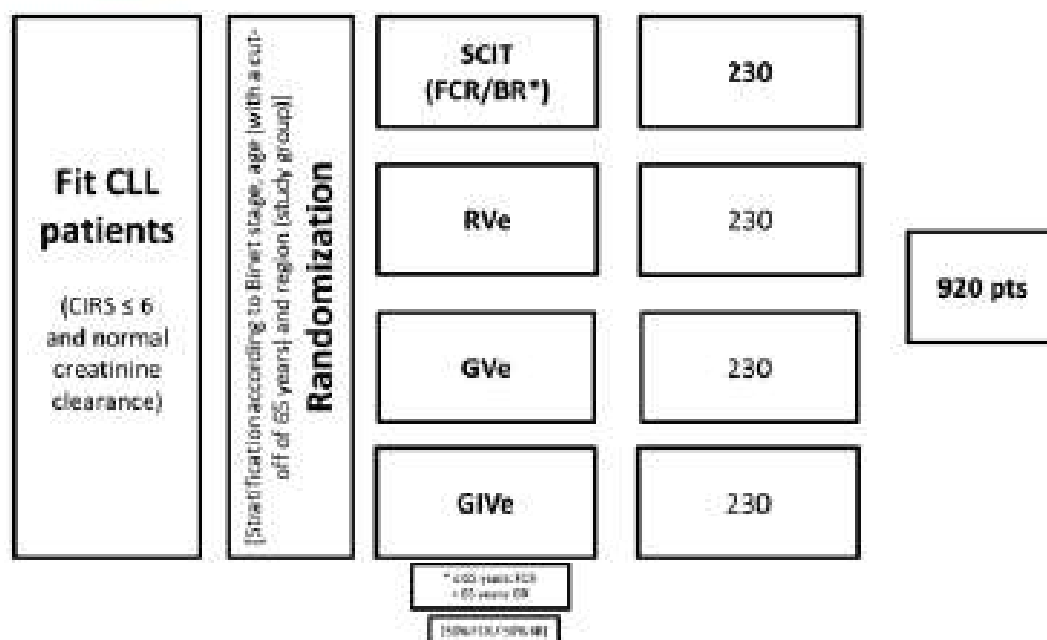
Pacjentów przydzielono w sposób losowy stosując uprzednio stratyfikację względem wyjściowego wyniku w skali Binet'a, rejonu geograficznego/ kraju oraz wieku chorych (≤65/ >65 lat) w stosunku 1:1:1:1 do grupy przyjmującej:

- sześć cykli standardowej immunochemioterapii (FCR dla pacjentów w wieku ≤65 lat, BR dla pacjentów >65 lat);
- lub jednego z trzech schematów leczenia uwzględniającego wenetoklaks [VEN], wenetoklaks i rytuksymab [VEN+R], wenetoklaks i obinutuzumab [VEN+OBI] lub wenetoklaks, obinutuzumab i ibrutinib [VEN+OBI+IBR].

Schemat badania w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Schemat badania GAIA/CLL13 [20]: RVE=VEN+R, GVE=VEN+OBI, GIVE=VEN+OBI+IBR

Study Design

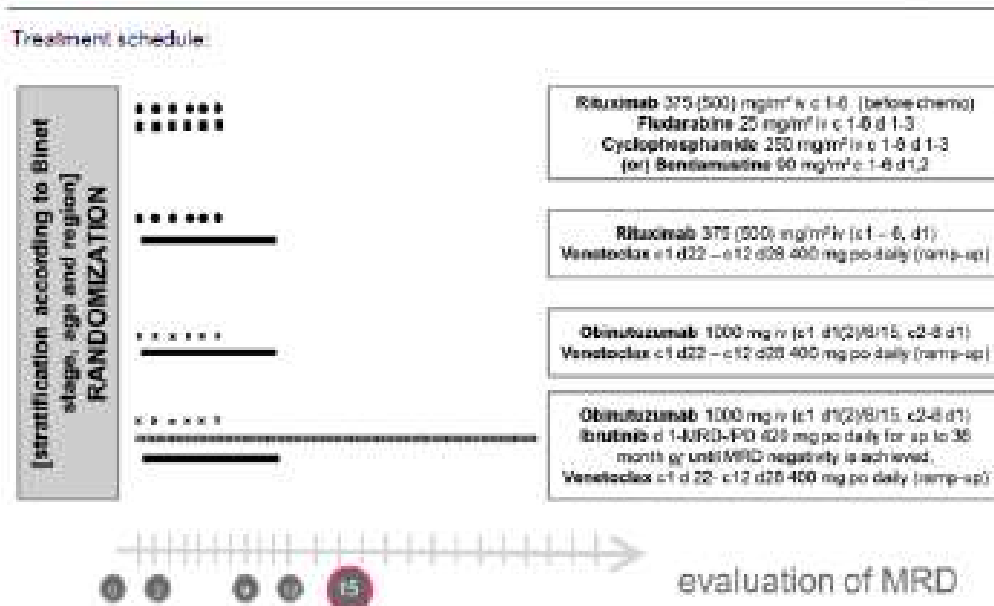


Analizując charakterystyki wyjściowe pacjentów w ramionach VEN+OBI oraz SCIT widoczne jest, iż porównywane grupy nie różniły się istotnie pod względem cech demograficznych, jak również klinicznych, z wyjątkiem wieku chorych (który to determinował sposób leczenia chorego w ramieniu SCIT).

Chorzy przydzieleni zostali do czterech ramion badania tj. do ramienia SCIT, stanowiącego 6 cykli standardowej immunochemioterapii lub jednego z trzech ograniczonych czasowo schematów leczenia uwzględniających wenetoklaks [VEN], wenetoklaks i rytuksymab [VEN+R], wenetoklaks i obinutuzumab [VEN+OBI] lub wenetoklaks, obinutuzumab i ibrutynib [VEN+OBI+IBR].

Chorzy leczeni SCIT stosowali w zależności od wieku tj. pacjenci młodszy: FCR, pacjenci starszy: BR. Chorzy stosujący schemat VEN+OBI, przyjmowali leczenie składające się z wenetoklaksu (dla którego w początkowym etapie przeprowadza się miaręczkowanie dawki) w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) przez łącznie 12 cykli leczenia. Szczegółowe dane dotyczące dawkowania oraz częstości podawania określonych leków wskazano graficznie poniżej.

Rysunek 2. Charakterystyka interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach badania - GAIA/CLL13 [19]



Pierwszorzędowym punktem końcowym dla porównania VEN+OBI vs SCIT była ocena częstości występowania negatywizacji minimalnej choroby resztkowej po 15 miesiącu trwania badania. Kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W ramach oceny dodatkowych punktów końcowych analizowano przeżycie całkowite (OS), odpowiedzi na leczenie (wraz z czasem jej trwania: DOR), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) jak również czas do następnej terapii (TTNT). W zakresie oceny bezpieczeństwa terapii oceniano częstość występowania zgonów, utraty z badania ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AEPI).

4.2. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival, PFS*) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej - **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- Odpowiedź na leczenie (ang. *response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response, DOR*);
- Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival, EFS*);
- Czas do następnej terapii (ang. *time to next treatment, TTNT*).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku.

Główną analizę skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane dla populacji ITT (ang. *intention to treat*) czyli wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale pochodzą z dokumentów *data on file* [18-20], chyba że oznaczono inaczej.

Dane przedstawiono dla następujących porównań:

- VEN+OBI vs SCIT dla chorych w wieku ≤ 65 lat oraz VEN+OBI vs SCIT dla chorych w wieku > 65 lat, co pozwoliło przy zachowaniu reguły randomizacji, ze względu na zastosowaną stratyfikację wyjściową względem wieku (≤65 lat) uzyskać jednocześnie dane dla porównania VEN + OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR¹.

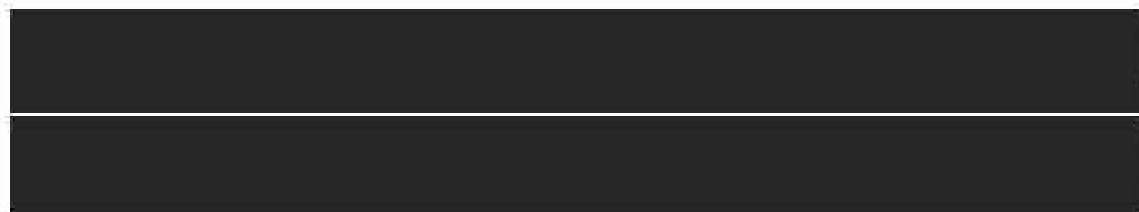
4.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy badania *GAMA/CLL13* przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowali jako czas od momentu randomizacji do progresji choroby, wznowy choroby lub zgonu (bez względu na przyczynę), którekolwiek wystąpi jako pierwsze. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzona została przez prowadzących badanie.

W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z uwzględnieniem stratyfikacji odnośnie do wieku chorych, tj. zgodnie z regułą ITT.



Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.



¹ W przypadku braku danych dla porównania VEN + OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR, dla zdefiniowanych w PICO punktów końcowych przedstawiono wyniki VEN+ OBI vs SCIT.

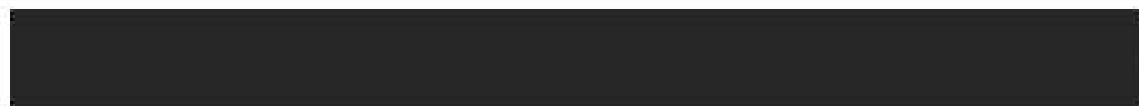


4.2.2. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej

Autorzy badania GAIA/CLL13 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali odsetek chorych, u których nastąpiła negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w 15 miesiącu badania. Materiał do badań dla oceny pierwszorzędowego punktu końcowego pobierano z krwi obwodowej, a sama ocena pozostałości choroby przeprowadzona została z użyciem cytometrii przepływowej. Negatywizację minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako stwierdzenie <1 komórki białaczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10⁻⁴).

W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z uwzględnieniem stratyfikacji odnośnie do wieku chorych.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.



4.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy badania GAIA/CLL13 przeżycie całkowite (OS) zdefiniowali jako czas od momentu randomizacji do zgonu bez względu na przyczynę. W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, tj. zgodnie z regułą ITT.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text]

[Redacted text]

4.2.4. Odpowiedź na leczenie (ang. response rate)

Autorzy badania GATA/CLL3 oceniali również odsetek chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami IW-CLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) z 2008 roku. Szczegółowe definicje odpowiedzi przedstawiono w APD [11].

[Redacted text]

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.5. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Autorzy badania GATA/CLL3 przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowali jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia: progresji lub nawrotu choroby (zdefiniowanych zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008), zgonu (bez względu na przyczynę) lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej, którekolwiek wystąpi jako pierwsze.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted table header]

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

[Redacted table footer]

[Redacted text block]



4.2.6. Czas do następnej terapii (TTNT)

Autorzy badania *GALA/CLL13* czas do następnej terapii (TTNT) zdefiniowali jako czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej. Dane dla chorych, którym nie podano kolejnego leczenia przeciwbiałaczkowego zostały cenzorowane dla ostatniego dostępnego okresu obserwacji, w którym dokonano oceny, a wynik oceny wskazywał, iż chorzy nie rozpoczęli kolejnej terapii.

W ocenie punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji z uwzględnieniem stratyfikacji odnośnie do wieku chorych, tj. zgodnie z regułą ITT.

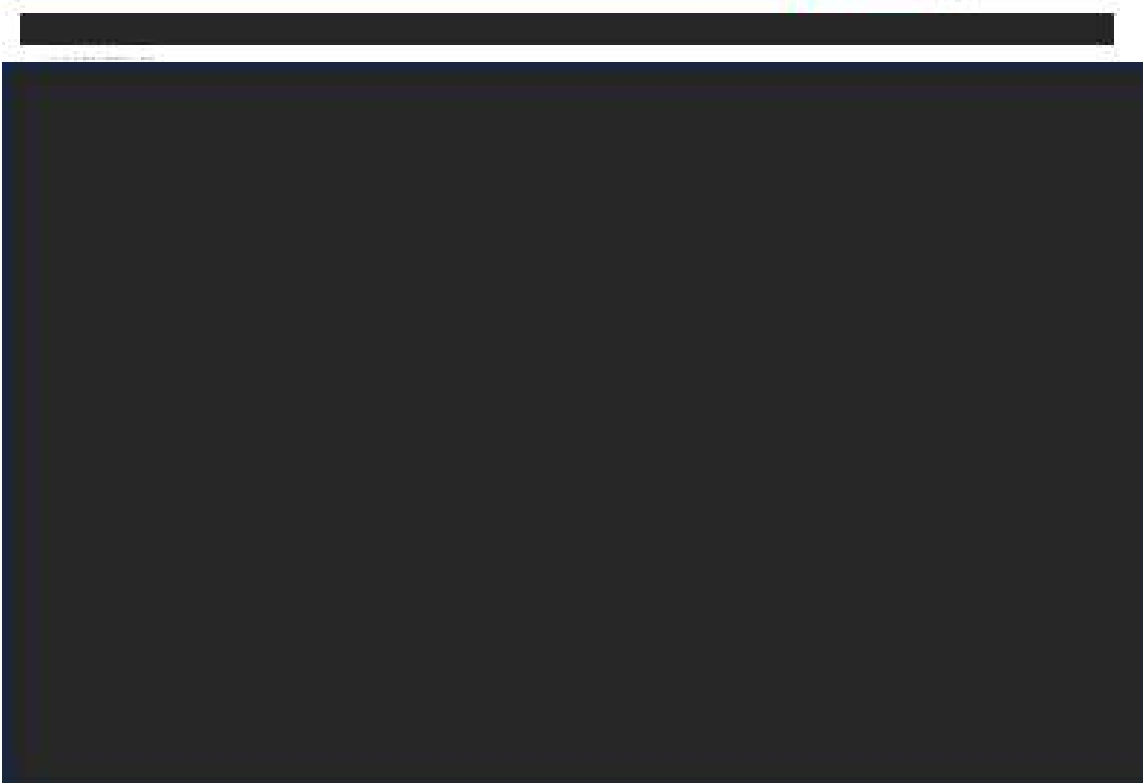
[Redacted text block]

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

[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 text block]



4.3. Jakość życia (QoL)

Brak jest aktualnie opublikowanych danych dotyczących jakości życia chorych uczestniczących w badaniu GAIM/CLL13.

4.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa VEN + OBI przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z okresu obserwacji (*follow-up*);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*, AEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem (*AEs of particular interest*, AEPI);
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ≥ 3 stopnia CTCAE (ang. *serious treatment-emergent adverse event*, TEAEs) wg SOC MedDRA;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wg SOC MedDRA;
- Zdarzenia niepożądane dla kategorii zdarzeń wg SOC MedDRA (oraz dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania).

W przypadku utraty pacjentów z okresu obserwacji ze względu na brak danych dla podgrup chorych w wieku ≤ 65 lat oraz >65 lat, w ocenie tego punktu końcowego uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji tj. zgodnie z regułą ITT, przedstawiając tym samym wyniki dla porównania VEN+OBI vs SCIT (BR/FCR).

Zdarzenia niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* wersja 4.0. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (Rozdział 13.4).

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji określonej jako *safety population*, zdefiniowanej jako wszyscy włączeni pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę dowolnego leku wchodzącego w skład terapii (VEN lub OBI).

[Redacted content]

Wymagania		Klasa I										Klasa II										
Wymagania	Plan pracy	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Wymagania	Wymagania																					
	Plan pracy																					
Plan pracy	Wymagania																					
	Plan pracy																					

Kryterium	Wskazniki										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Wiedza											
Umiejętności											
Postawy											
Współpraca											
Wiedza											
Umiejętności											
Postawy											
Współpraca											
Wiedza											
Umiejętności											
Postawy											
Współpraca											

Klasyfikacja	Opis	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1		160	60	60	60	60
2		160	60	60	60	60
3		160	60	60	60	60
4		160	60	60	60	60
5		160	60	60	60	60
6		160	60	60	60	60
7		160	60	60	60	60

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

[REDACTED]

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ WENETOKLAKSU W POŁĄCZENIU Z OBINUTUZUMABEM (VEN+OBI) WZGLĘDEM AKAL I IBR W LECZENIU DOROŚŁYCH CHORYCH Z UPRZEDNIO NIELECZONĄ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

5.1. Cel i podejście

[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 text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	1	2	3	4	5	6	7	8
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

	1	2	3	4	5	6	7	8	9

[Redacted content]

-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]

-		
-		
-		
-		

-		
+		

[REDACTED]

[REDACTED]

6. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA WENETOKLAKSU W POŁĄCZENIU Z OBINUTUZUMABEM (VEN+OBI) WZGLĘDEM AKALABRUTYNIBU (AKAL) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z UPRZEDNIO NIELECZONĄ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ – ZESTAWIENIE DANYCH

6.1. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Zarówno badanie GAIA/CLL13, jak i badanie ELEVATE-TN pod względem metodologicznym stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, bez zaślępienia. W obu badaniach przedstawiono szczegółowy opis rodzaju zastosowanej randomizacji (komputerowa). Podobnie, w obu próbach klinicznych zastosowano stratyfikację ze względu na określone cechy demograficzne i kliniczne chorych (GAIA/CLL13: wiek, rejon geograficzny, Binet; ELEVATE-TN: +/- *del17p*, ECOG: 0-1/2 oraz rejon geograficzny). W badaniach dla schematów VEN+OBI vs SCIT oraz AKAL+OBI vs AKAL oraz CHLO+OBI testowano hipotezę superiority. Pierwszorzędnym punktem końcowym w próbie klinicznej GAIA/CLL13 dla porównania VEN+OBI vs SCIT była negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, podczas gdy w badaniu ELEVATE-TN pierwszorzędnym punktem końcowym stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ocena ryzyka błędu dokonana w oparciu o narzędzie RoB-2

Badanie kliniczne GAIA/CLL13 sponsorowane było przez instytucję niezależną tj. *University of Cologne*, podczas gdy badanie ELEVATE-TN przez firmę farmaceutyczną *Acarta Pharma*.

Podsumowując, oba badania są zbliżone do siebie pod względem metodologicznym.

Tabela 16. Metodologia badań klinicznych GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ELEVATE-TN
Charakterystyka badania	R, OL, MC	R, OL, MC
Liczba ośrodków	160 (Europa)	142 (18 krajów)
Oszacowanie wielkości próby	TAK	TAK
Stratyfikacja	Wiek, Binet A vs B vs C, kraj/region geograficzny	+/- <i>del17p</i> , ECOG: 0-1/2, rejon geograficzny
Testowana hipoteza	Superiority (VEN+OBI vs SCIT)	Superiority (AKAL+OBI vs AKAL oraz CHLO+OBI)
1-rzędowy punkt końcowy	PFS (VEN+OBI+IBR vs SCIT), negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (VEN+OBI vs SCIT)	PFS
Ocena ryzyka błędu RoB-2		średnie
Sponsor	<i>University of Cologne</i>	<i>Acarta Pharma</i>

R – badanie randomizowane, OL – badanie otwarte, MC – badanie wieloośrodkowe

Ocena heterogeniczności klinicznej

Zarówno do badania GAIA/CLL13, jak i ELEVATE-TN włączono dorosłych chorych (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaną wg kryteriów iwCLL 2008 przewlekłą białaczką limfocytową w dobrym stanie ogólnym (ECOG: 0-2). Pacjenci włączeni do obu prób klinicznych cechowali się aktywną postacią choroby wymagającą leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Populację włączoną do obu badań stanowili chorzy uprzednio nieleczeni. Analizując kryteria włączenia odnoszące się do cech klinicznych chorych włączonych do badań widoczne jest, iż w

badaniu GAIA/CLL13 włączono chorych wyłącznie bez chorób współistniejących, co zdefiniowane zostało jako chorzy z wskaźnikiem CRIS ≤ 6 i CrCl ≥ 70 ml/min, podczas gdy do próby klinicznej ELEVATE-TN zrekrutowano chorych starszych (co najmniej 65 lat) dopuszczono też możliwość włączenia chorych młodszych, u których stwierdzono wystąpienie chorób współistniejących (CRIS-G > 6 lub CrCl 30-60 ml/min).

Kryteria wykluczenia były spójne w obu analizowanych badaniach i obejmowały głównie rozpoznanie chłoniaka OUN, białaczki prolimfocytowej, zespołu Richtera lub innego nowotworu. Pozostałe kryteria włączenia obejmowały występowanie aktywnego zakażenia (w tym zakażenia HIV, HBV), jak również zastosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 20 mg w okresie 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku.

Tabela 17. Kryteria włączenia/wykluczenia stosowane w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ELEVATE-TN
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie PBL wg kryteriów iwCLL 2008, • Aktywna choroba wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, • Brak wcześniejszego leczenia PBL (z wyjątkiem miejscowej radioterapii), • Bez chorób współistniejących (CRIS ≤ 6 i CrCl ≥ 70 ml/min), • Stan sprawności wg ECOG 0-2; • Oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie PBL CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008, • Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, • Brak wcześniejszego leczenia (z wyjątkiem miejscowej radioterapii), • Wiek ≥ 65 lat lub 18-65 lat z chorobami współistniejącymi (CrCl 30-69 ml/min lub CRIS-G > 6 pkt), • Adekwatna czynność szpiku kostnego oraz odpowiednia praca wątroby i nerek, • Stan sprawności wg ECOG 0-2, • Stan zdrowia pozwalający na zastosowanie leczenia ambulatoryjnego (w tym diagnostyki laboratoryjnej i radiologicznej)
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Jakikolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (dopuszczano wcześniejszą miejscową radioterapię), • Rozpoznany chłoniak OUN, • Rozpoznana białaczka prolimfocytowa, białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera, • Rozpoznana niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna płamica mało-płytkowa, • Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 20 mg w okresie 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, • Rozpoznany nowotwór w wywiadzie, • Znacząca choroba układu krążenia, • Zakażenie wirusem HIV lub wirusem HBV, HCV. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznany chłoniak OUN • Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera podejrzewany w wywiadzie • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość immunologiczna lub mielofitykowość autoimmunologiczna, • Zakażenie HIV, HBV, • Aktywne zakażenie (bakteryjne, grzybicze, wirusowe), • Rozpoznany nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub guza operacyjnego oraz raka szyjki macicy in situ), • Znacząca choroba układu krążenia, • Krwotok śródczaszkowy lub uder (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), • Leczenie przeciwwskrzepowe, • Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, • Rozległy zabieg chirurgiczny (na 4 tygodnie przed podaniem leków), • Stosowanie IPP, stosowanie leków będących inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A

Analizując charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących we włączonych badaniach widoczne jest występowanie istotnej heterogeniczności w zakresie cech wyjściowych chorych włączonych do badań [REDACTED] podczas gdy

do badania ELEVATE-TN włączono głównie chorych starszych tj. ≥ 65 lat (~85%). [REDACTED] podczas gdy w przypadku AKAL wynosiła 70 lat.

Stopień obciążenia pacjentów chorobami współistniejącymi w skali CIRS jest również znacząco różny w obu analizowanych badaniach. [REDACTED]

podczas gdy w badaniu ELEVATE-TN w ramieniu AKAL analogiczny wskaźnik CIRS wynosił 6 (dane dla 115 chorych). Widoczna jest zatem istotna heterogeniczność w zakresie występowania współchorobowości. Kolejno, przeanalizowano w jakim stopniu oceniane populacje obciążone są ryzykiem występowania niewydolności nerek. Pomimo iż przeciętny wyjściowy (mediana) klirens kreatyniny u chorych włączonych do ramienia VEN+OBI [REDACTED] podczas gdy w badaniu ELEVATE-TN w ramieniu AKAL 75 ml/min, to analizując odsetek chorych z wyjściowym CrCl < 60 ml/min widoczne jest, iż w przypadku chorych przyjmujących AKAL ponad jedna czwarta (26,8%) pacjentów cechowała się nieprawidłową pracą nerek. Widoczna jest zatem heterogeniczność również w tym zakresie.

Analizując częstość występowania braku mutacji IGHV stanowiącej niekorzystny czynnik rokowniczy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej widoczne jest, iż odsetek chorych z brakiem mutacji IGHV był dość zbliżony i wynosił w obu analizowanych badaniach odpowiednio dla VEN+OBI vs AKAL [REDACTED] vs 66%. Kolejno, w przypadku innego czynnika predykcyjnego jakim jest obecność delekcji 17p/mutacji TP53 widoczne jest, iż w przypadku badania GAIA/CLL13 nie włączano chorych z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, podczas gdy do badania ELEVATE-TN włączeni zostali chorzy z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, których odsetek w ramieniu AKAL wynosił 6,7%.

Podsumowując, przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej odnosząca się do wyjściowych cech populacji włączonej do obu badań jednoznacznie wskazuje na występowanie zamiernych różnic w zakresie podstawowych cech wyjściowych populacji włączonej do badania tj. wieku oraz stopnia obciążenia współchorobowością. Przyjmuje się, iż cechy te stanowią determinanty w zakresie oczekiwanych efektów zdrowotnych. W przypadku chorych z badania GAIA/CLL13, których w literaturze określa się jako „unfit” oczekuje się, iż obserwowane efekty leczenia w tej grupie wystąpią szybciej i będą bardziej długotrwałe niż w populacji z badania ELEVATE-TN z ramienia AKAL określanej zwyczajowo jako „unfit”. Wobec stwierdzenia istotnej heterogeniczności analizowanych badań przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników, zestawiając wyniki uzyskane z badania VEN+OBI oraz AKAL dla wspólnych punktów końcowych, z zaznaczeniem, iż populacje obecne w tych badaniach są zbyt heterogenne, aby wiarygodnie wnioskować odnośnie do różnic w efektywności klinicznej analizowanych leków.

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa chorych uczestniczących w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ELEVATE-TN
N	[REDACTED]	179
Wiek, mediana [IQR]	[REDACTED]	70,0 [60]
<65 lat, n (%)	[REDACTED]	28 (15,6)
Płeć męska, n (%)	[REDACTED]	111 (62)
Stan sprawności ECOG: 0-2, n (%)	[REDACTED]	0-1: 163 (91,2) 2: 14 (7,8)
Klasyfikacja Bineta, n (%)	[REDACTED]	Bd
Skala CIRS, n (%)	[REDACTED]	>6: 21 (11,7) dla chorych w wieku <63 lat ^{***}
Mediana CIRS [IQR]	[REDACTED]	N = 115 6 [3-8]

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ELEVATE-TN
CrCl, mediana (IQR) [mL/min]		73,0 (58-98)
CrCl < 60 mL/min, n (%)		48 (26,8%)
Brak mutacji IGHV, n (%)		119 (66)
Obecność mutacji TP53/del17p13-1, n (%)		TP53 i del17p13: 12 (6,7)
** wśród chorych poniżej 65 lat nie było obowiązku określenia CR3-Q; [redacted]		

Kolejno, w ramach oceny heterogeniczności klinicznej przeanalizowano również dostępność danych w obu badaniach dla predefiniowanych (PICOS) punktów końcowych z zakresu skuteczności tj. przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (uMRD), odpowiedzi na leczenie (response rate), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz czasu do następnej terapii (TTNT). W badaniu GAIA/CLL13 dla ramienia VEN+OBI dostępne były dane dla wszystkich ww. punktów końcowych, natomiast w próbie klinicznej ELEVATE-TN autorzy badania nie oceniali przeżycia wolnego od zdarzeń oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Ponadto, ze względu na istotną heterogeniczność w zakresie definicji punktu końcowego odnoszącego się do oceny negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (tabela poniżej) nie zdecydowano się na zestawienie danych dla tego punktu końcowego. W przypadku następujących punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (response rate) oraz czasu do następnej terapii (TTNT) definicje zastosowane w obu badaniach, jak również sposób prezentacji danych dla tych punktów końcowych były homogenne.

W zakresie oceny bezpieczeństwa predefiniowane punkty końcowe obejmowały wystąpienie: zgonów, utraty z okresu obserwacji, AE ogółem, ciężkich AE (SAE), AE prowadzących do przerwania leczenia, ABPI ogółem oraz poszczególnych AE (ABPI) ogółem. Wszystkie predefiniowane punkty końcowe oceniane były w badaniu dla VEN+OBI. W przypadku badania dla AKAL autorzy przeprowadzili ocenę dla zbliżonych kategorii punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Przeanalizowano również dla jakich okresów obserwacji dostępne były dane dla poszczególnych punktów końcowych. W przypadku ramienia VEN+OBI w przypadku OS, PFS, TTNT oraz bezpieczeństwa dostępne były dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej [redacted] w przypadku punktu końcowego odpowiedź na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego [redacted]. W przypadku danych dla AKAL, wyniki dostępne były dla 3 okresów obserwacji 28,3, 46,9 oraz 58,2 miesiąca [mediana], przy czym autorzy nie zachowali spójności odnośnie przedstawienia wyników dla tych samych punktów końcowych dla każdego z okresów obserwacji.

Tabela 19. Charakterystyka wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych

Opis	GAIA/CLL13	ELEVATE-TN
Definicja	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę
PFS	Sposób oceny	Niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee, IRC)/ Badacze (ang. investigators, IV)
	Okres obserwacji	28,3 miesiąca [mediana] 46,9 miesiąca [mediana] 58,2 miesiąca [mediana]
OS	Definicja	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę
	Okres	28,3 miesiąca [mediana]

Opis		GAIA/CLL3	ELEVATE-TN
	obszerności		46,9 miesiąca [mediana] 38,2 miesiąca [mediana]
uMRD	Definicja	Stwierdzenie <1 komórki białaczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10 ⁻⁴) (metoda: cytometria przepływowa/krew obwodowa). Dane przedstawiono na wszystkich chorych przyjmujących daną interwencję	Stwierdzenie <1 komórki białaczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10 ⁻⁴) (metoda: cytometria przepływowa/krew obwodowa/szpik kostny). Dane przedstawiono dla pacjentów z odpowiednią całkowitą i całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną
	Okres obserwacji		28,3 miesiąca [mediana] 46,9 miesiąca [mediana]
Odpowiedź na leczenie	Definicja	Zgodnie z iwCLL 2008	Zgodnie z iwCLL 2008
	Sposób oceny	IV	IRC/IV
	Okres obserwacji		28,3 miesiąca [mediana] 46,9 miesiąca [mediana] 38,2 miesiąca [mediana]
DOR	Definicja	Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od momentu uzyskania udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji/ nawrotu choroby (zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008) lub zgonu, którekolwiek nastąpi pierwsze.	Nie oceniano
	Okres obserwacji		
EPS	Definicja	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia: progresji lub nawrotu choroby (zdefiniowanych zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008), zgonu (bez względu na przyczynę) lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej, którekolwiek wystąpi jako pierwsze.	Nie oceniano
	Okres obserwacji		
TTNT	Definicja	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej
	Okres obserwacji		28,3 miesiąca [mediana]

Biorąc pod uwagę powyższe przy zestawieniu danych przyjęto następujące podejście:

- zestawiono wyniki dla tych samych, jednako zdefiniowanych punktów końcowych tj. PFS, OS, TTNT, bezpieczeństwo (jakikolwiek AE ogółem, SAE ogółem, AE ogółem prowadzące do przerwania leczenia). W przypadku poszczególnych AE ograniczono się do przedstawiania danych dla zdefiniowanych protokołem badania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (1-5 stopnia), które oceniano również w badaniu dla ANAL tj. gorączki neutropenicznej, neutropenii, migotania przedsionków, duszności, biegunki, kaszlu, nadciśnienia tętniczego, infekcji, zapalenia nosogardzieli, zapalenia płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych;
- odnośnie porównań do zestawienia danych dotyczącego okresu obserwacji, zestawiono dane dla najbardziej zbliżonych dla interwencji oraz komparatora okresów obserwacji. Dane dla ramienia

VEN+OBI zestawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. [redacted] dla OS, PFS, TTNT oraz bezpieczeństwa. W przypadku punktu końcowego odpowiedź na leczenie ocenę przeprowadzono dla okresu obserwacji wynoszącego [redacted]. W przypadku danych dla ramienia AKAL, gdzie wyniki dostępne były dla 3 okresów obserwacji 28,3, 46,9 oraz 58,2 miesiąca (w zależności od punktu końcowego), zdecydowano, iż w przypadku dostępności danych dla danego punktu końcowego uwzględnione w zestawieniu zostaną dane dla okresu obserwacji najbardziej zbliżonego długością do tego raportowanego w ramieniu VEN+OBI tj. 46,9 miesiąca (dla PFS, OS, częściowo bezpieczeństwa). Inne podejście do zestawienia danych zastosowano dla punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” w przypadku, którego zdecydowano się zestawzić dane w ramieniu AKAL dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca, ze względu na fakt, iż jest ona bliższa punktowi czasowemu, dla którego analizowano dane w ramieniu VEN+OBI [redacted]. Ponadto, w przypadku zestawienia danych dla punktu końcowego odnoszącego się do czasu do następnej terapii ze względu na brak danych dla analizowanego punktu końcowego w ramieniu AKAL dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 46,9 miesiąca, podczas zestawienia danych z VEN+OBI uwzględniono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca.

6.2. Wyniki zestawienia danych - skuteczność

Zestawienie danych dotyczących skuteczności VEN+OBI vs AKAL przeprowadzono dla następujących zbieżnych punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Odpowiedź na leczenie (response rate);
- Czas do następnej terapii (TTNT).

6.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Zarówno w badaniu GAIA/CLL13, jak również ELEVATE-TN, jako główny punkt końcowy analizowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W obu analizowanych próbach klinicznych przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.

W badaniu GAIA/CLL13 ocena progresji choroby dokonywana była przez samych badaczy (IV), podczas gdy w próbie klinicznej ELEVATE-TN oceny tej dokonywał Niezależny Komitet Kontroli (IRC), jak również sami badacze (IV). W obu badaniach oceny progresji choroby dokonywano na podstawie klasyfikacji iwCLL z 2008 roku.

Wyniki dla PFS przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana]: [redacted] w badaniu GAIA/CLL13 oraz 46,9 miesiąca w próbie klinicznej ELEVATE-TN.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

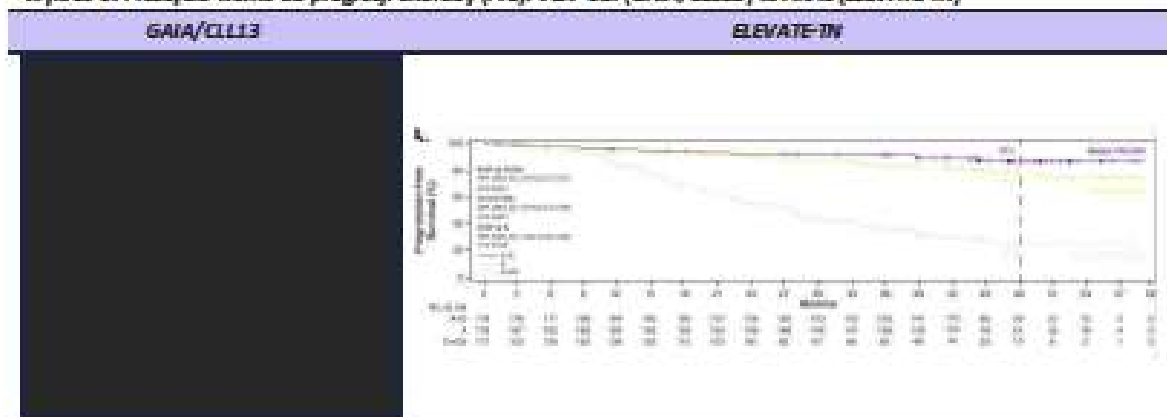
Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana (95% CI) m-ce	Wskaźnik PFS 48-miesięcy, %
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	Bd	Nie osiągnięta	78,0

Nominalne wartości median PFS zarówno dla VEN+OBI oraz AKAL [redacted]. Przedstawione przez autorów badań wskaźniki PFS po 48 miesiącach są zbliżone i wynoszą dla VEN+OBI [redacted] odpowiednio dla chorych starszych oraz młodszych, podczas gdy dla AKAL: 78%.

Poniżej zaprezentowano również zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAMA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN)



6.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w badaniu GAMA/CLL13, jak również ELEVATE-TN, jako punkt końcowy analizowano przeżycie całkowite (OS). W obu analizowanych próbach klinicznych przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Wyniki dla OS przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana [redacted] w badaniu GAMA/CLL13 oraz 46,9 miesiąca w próbie klinicznej ELEVATE-TN.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAMA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

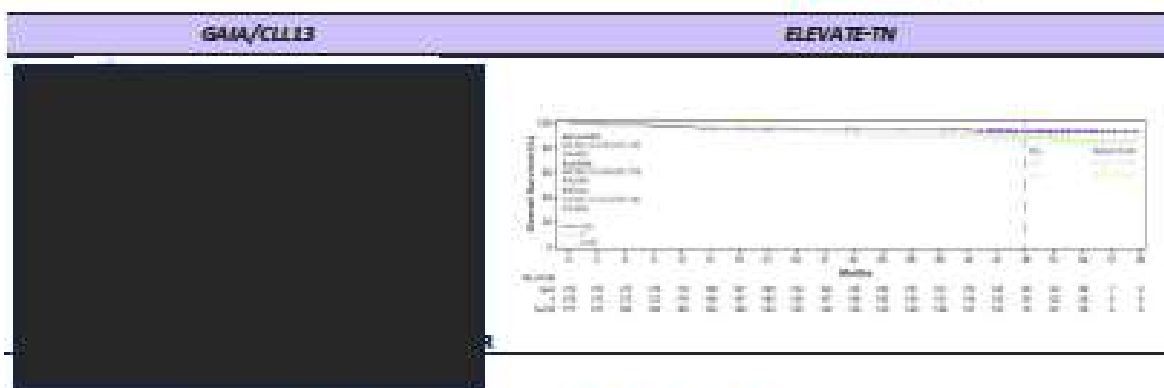
Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana [95% CI] m-cz	Wskaźnik OS 48-miesiący, %
GAMA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	8d	Nie osiągnięta	88

Podobnie jak w przypadku PFS, zarówno dla ramienia VEN+OBI, jak i AKAL mediana OS [redacted]. Przedstawione przez autorów badań wskaźniki OS dla 48 miesięcy są zbliżone i wynoszą dla VEN+OBI [redacted], podczas gdy dla AKAL analogiczny wskaźnik wynosi 88%.

Poniżej zaprezentowano również zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla OS.

Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAMA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN)





6.2.3. Odpowiedź na leczenie (ang. response rate)

Zarówno w badaniu GAIA/CLL13, jak również ELEVATE-TN analizowano jako punkt końcowy „odpowiedź na leczenie”. W obu analizowanych badaniach tj. GAIA/CLL13, jak i ELEVATE-TN ocenę odpowiedzi na leczenie dokonywano na podstawie klasyfikacji iwCLL z 2008 roku. Oceny odpowiedzi na leczenie w obu próbach klinicznych dokonywali sami badacze.

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji tj. dla [REDACTED] w badaniu GAIA/CLL13 oraz 28,3 miesiąca (mediana) w próbie klinicznej ELEVATE-TN.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	160 (89)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	13 (7,0)
Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRi)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	1 (1,0)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	138 (77)
Stabilizacja choroby (SD)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	4 (2)
Progresja choroby (PD)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
ELEVATE-TN	AKAL	179	3 (2)

* autorzy badania GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN podali, że w [REDACTED] chorych przyjmujących VEN+OBI oraz 6 (3,0%) przyjmujących AKAL brali danych umożliwiające określenie rodzaju odpowiedzi na leczenie.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [redacted] u chorych stosujących VEN + OBI i był zbliżony do tego obserwowanego dla ramienia AKAL, który wynosił 89%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] była wyższa od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących AKAL: 7%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI była zaś niższa od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących AKAL [redacted] vs 77%.

Stabilizacja oraz progresja choroby występowały równie rzadko zarówno wśród chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem, jak i akalabrutynibem.

6.2.4. Czas do następnej terapii (TTNT)

Zarówno w badaniu GAI/CLL13, jak również ELEVATE-TN jako punkt końcowy analizowano czas do następnej terapii (TTNT). W obu analizowanych próbach klinicznych czas do następnej terapii (TTNT) definiowano jako czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej.

Wyniki dla TTNT przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana] tj. [redacted] w badaniu GAI/CLL13 oraz 28,3 miesiąca w próbie klinicznej ELEVATE-TN.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Czas do następnej terapii (TTNT): VEN+OBI (GAI/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

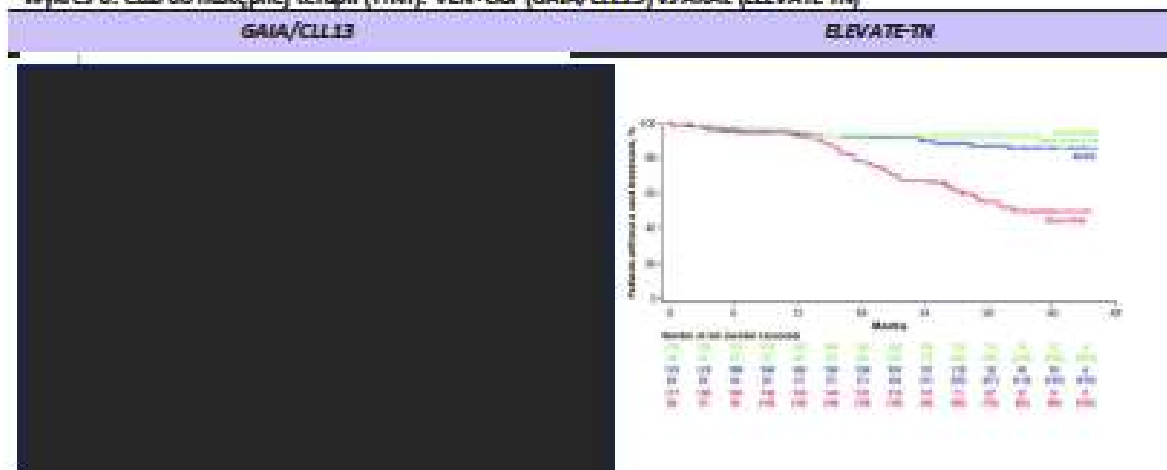
Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana (95% CI) m-cz	Wskaźnik TTNT 36-miesięcy, %
GAI/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	11 (6,0)	Nie osiągnięta	86*

* wartość przybliżona, odczytana z krzywej Kaplana-Meiera.

Nominalne wartości median TTNT zarówno dla VEN+OBI oraz AKAL nie zostały osiągnięte. Przedstawione przez autorów badań wskaźniki TTNT po 36 miesiącach są zbliżone i wynoszą dla VEN+OBI: [redacted] podczas gdy dla AKAL: 86%.

Poniżej zaprezentowano również zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla TTNT.

Wykres 8. Czas do następnej terapii (TTNT): VEN+OBI (GAI/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN)



6.3. Wyniki zestawienia danych - bezpieczeństwo

Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa dla VEN+OBI vs AKAL przeprowadzono dla następujących zbieżnych punktów końcowych:

- Zgony,
- Utrata pacjentów z okresu obserwacji (follow-up),
- Zdarzenia niepożądane ogółem,
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE),
- AE prowadzące do przerwania leczenia,
- Poszczególne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: gorączka neutropeniczna, neutropenia, migotanie przedsionków, duszność, biegunka, kaszel, nadciśnienie tętnicze, infekcja, zapalenie nosogardzieli, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych.

Wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana]: ██████████ w badaniu GAIA/CLL13 oraz 46,9 miesiąca w badaniu ELEVATE-TM. W przypadku gdy dla ramienia AKAL nie przedstawiono danych dla wybranego AE w okresie obserwacji wynoszącym 46,9 miesiąca [mediana], zestawiono dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wiek stanowić może czynnik wpływający na częstość występowania zdarzeń niepożądanych, celem zachowania większej homogenności populacji, dla której zestawiano dane porównywano wyniki dla populacji chorych starszych tj. VEN+OBI (██████████) oraz AKAL (wszyscy chorzy).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych w ramach bezpieczeństwa punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TM) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zgony			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
ELEVATE-TM**	AKAL	179	12 (7)
Utrata pacjentów z okresu obserwacji (follow-up)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
ELEVATE-TM**	AKAL	179	1 (<1%)
Zdarzenia niepożądane ogółem			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
ELEVATE-TM**	AKAL	179	170 (95)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
ELEVATE-TM**	AKAL	179	37 (31,8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████
GAIA/CLL13	VEN+OBI	██████████	██████████

Badanie	Interwencja	N	n (%)
ELEVATE-TN	AKAL	179	22 (12,3)
Neutropenia			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	22 (12,3)
Gorączka neutropeniczna			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN**	AKAL	179	2 (1)
Migotanie przedsionków			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	11 (6,1)***
Biegunka			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	72 (40,2)
Kaszel			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	40 (22,3)
Duszność			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN**	AKAL	179	12 (6,7)
Nadciśnienie tętnicze			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	13 (7,3)
Infekcje			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN	AKAL	179	132 (73,7)
Zapalenie nosogardzieli			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
ELEVATE-TN**	AKAL	179	17 (9,5)
Zapalenie płuc			

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
ELEVATE-TM**	AKAL	179	13 (7,3)
Infekcje górnych dróg oddechowych			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
ELEVATE-TM	AKAL	179	46 (25,7)
Infekcje układu moczowego			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
ELEVATE-TM**	AKAL	179	22 (12,3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca; *** █

Przeprowadzone zestawienie danych wskazuje, iż częstość występowania AE ogółem, kaszlu, duszności, nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, infekcji układu moczowego oraz gorączki neutropenicznej jest █ pomiędzy VEN+OBI (starsi) vs AKAL. W przypadku SAE odsetek chorych, którzy doświadczali tego rodzaju AE był numerycznie █ w ramieniu VEN+OBI (█) niż analogiczny odsetek w grupie chorych leczonych AKAL (31,8%). █ zaobserwowano w przypadku AE prowadzących do przerwania leczenia, gdzie dla ramienia VEN+OBI odsetek chorych, u których wystąpiło niniejsze zdarzenie wynosi w podgrupie starszych: █ podczas gdy w ramieniu AKAL: 12,3%. W przypadku infekcji ogółem, infekcji górnych dróg oddechowych oraz biegunki odsetki chorych doświadczających ww. AE były █ dla VEN+OBI (bez względu na wiek) w porównaniu z AKAL. █ odnotowano w przypadku częstości występowania neutropenii, zapalenia nosogardzieli i zapalenia płuc, gdzie częstość występowania powyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych AE była █ ramieniu VEN+OBI (bez względu na wiek) w porównaniu z AKAL.

7. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA WENETOKLAKSU W POŁĄCZENIU Z OBINUTUZUMABEM (VEN+OBI) WZGLĘDEM IBRUTYNIBU (IBR) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z UPRZEDNIO NIELECZONĄ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ – ZESTAWIENIE DANYCH

7.1. Ocena heterogeniczności badań klinicznych

Zarówno badanie GAIA/CLL13, jak i próby kliniczne ALLIANCE oraz RESONATE-2 pod względem metodologicznym stanowią wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia. We wszystkich badaniach przedstawiono opis rodzaju zastosowanej randomizacji. Podobnie we wszystkich analizowanych próbach klinicznych zastosowano stratyfikację ze względu na określone cechy demograficzne i kliniczne chorych (GAIA/CLL13: wiek, rejon geograficzny, Binet; ALLIANCE: stadium Rai, +/- del17p; RESONATE-2: ECOG:0-1/2, stadium Rai). We wszystkich analizowanych badaniach dla schematów VEN+OBI vs SCIT oraz IBR vs BR oraz IBR vs CHLO testowano hipotezę superiority. Pierwszorzędowym punktem końcowym w próbie klinicznej GAIA/CLL13 dla porównania VEN+OBI vs SCIT była negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, podczas gdy w badaniach ALLIANCE oraz RESONATE-2 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ocena ryzyka błędu dokonana w oparciu o narzędzie RoB-2 wskazuje, iż badanie GAIA/CLL13 cechowało się [REDAKTOWANE] błędem systematycznym ze względu na brak zaślepienia, podczas gdy obie próby kliniczne dla ibrutynibu wysokim ryzykiem występowania błędów systematycznych ze względu na brak zaślepienia i informacji o brakujących danych. Badanie kliniczne GAIA/CLL13 sponsorowane było przez instytucję niezależną tj. University of Cologne, podczas gdy badania dla ibrutynibu odpowiednio przez National Cancer Institute of the NIH, Pharmacyclics oraz Pharmacyclics LLC.

Podsumowując, zidentyfikowane badania są zbliżone do siebie pod względem metodologicznym.

Tabela 25. Metodyka badań klinicznych GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
Charakterystyka badania	R, OL, MC	R, OL, MC	R, OL, MC
Liczba ośrodków	160 (Europa)	219 (USA i Kanada)	269
Oszacowanie wielkości próby	TAK	TAK	TAK
Stratyfikacja	Wiek, Binet A vs B vs C, kraj/rejon geograficzny	Stadium Rai, +/- del17p	ECOG:0-1/2 Stadium Rai: 0-II vs III-IV
Testowana hipoteza	Superiority (VEN+OBI vs SCIT)	Superiority (IBR vs BR)	Superiority (IBR vs CHLO)
I-rzędowy punkt końcowy	PFS (VEN+OBI+IBR vs SCIT), negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (VEN+OBI vs SCIT)	PFS	PFS
Ocena ryzyka błędu RoB-2	[REDAKTOWANE]	wysokie	wysokie
Sponsor	University of Cologne	National Cancer Institute of the NIH, Pharmacyclics (AbbVie)	Pharmacyclics LLC

R – badanie randomizowane, OL – badanie otwarte, MC – badanie wieloośrodkowe

Ocena heterogeniczności klinicznej

Zarówno do badania GAIA/CLL13, jak i prób klinicznych ALLIANCE oraz RESONATE-2 włączono dorosłych chorych (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaną wg kryteriów iwCLL 2008 przewlekłą białaczką limfocytową w dobrym stanie ogólnym (ECOG: 0-2). Pacjenci włączeni do obu prób klinicznych cechowali się aktywną postacią choroby wymagającą leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Populację włączoną do badania stanowili chorzy uprzednio nieleczeni. Analizując kryteria włączenia odnoszące się do cech demograficznych chorych włączonych do badań widoczne jest, iż w badaniu GAIA/CLL13 włączono chorych wyłącznie bez chorób współistniejących, co zdefiniowane zostało jako chorzy z wskaźnikiem CRIS ≤ 6 i CrCl ≥ 70 ml/min, podczas gdy do prób klinicznych ALLIANCE oraz RESONATE-2 rekrutowano chorych starszych (co najmniej 65 lat), co więcej w przypadku badania RESONATE-2 chorych w wieku od 65-70 lat rekrutowano wyłącznie w przypadku stwierdzenia współchorobowości uniemożliwiającej leczenie schematem FCR.

Kryteria wykluczenia były spójne w analizowanych badaniach i obejmowały głównie rozpoznanie chłoniaka DLN, białaczki prolimfocytowej, zespołu Richtera lub innego nowotworu. Pozostałe kryteria włączenia obejmowały występowanie aktywnego zakażenia (w tym zakażenia HIV, HBV), jak również zastosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 20 mg w okresie 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku.

Tabela 26. Kryteria włączenia/wykluczenia stosowane w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
Kryteria włączenia (najwcześniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie PBL wg kryteriów iwCLL 2008, Aktywna choroba wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, Brak wcześniejszego leczenia PBL (z wyjątkiem miejscowej radioterapii), Bez chorób współistniejących (CRIS ≤ 6 i CrCl ≥ 70 ml/min), Stan sprawności wg ECOG 0-2, Oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie PBL CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008, CLL pośredniego lub wysokiego ryzyka w klasyfikacji Raii, Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, Brak wcześniejszego leczenia systemowego, Wiek ≥ 65 lat CrCl ≥ 40 ml/min, Stan sprawności wg ECOG 0-2. 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie PBL lub chłoniaka z małych limfocytów B wg kryteriów iwCLL 2008, Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, Brak wcześniejszego leczenia CLL/SLL, z uwzględnieniem chemioterapii, radioterapii i/lub przeciwciał monoklonalnych, Choroba mierzalna w węzłach chłonnych (w badaniu TK), Wiek > 70 lat lub pacjenci w wieku 65-70 lat ze współchorobowością uniemożliwiającą leczenie schematem FCR[®], Stan sprawności wg ECOG 0-2, Prawidłowa czynność nerek i wątroby, Oczekiwana długość życia ≥ 4 miesięcy.
Kryteria wykluczenia (najwcześniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> Jakikolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (dopuszczano wcześniejszą miejscową radioterapię), Rozpoznany chłoniak DLN, Rozpoznana białaczka prolimfocytowa, białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół 	<ul style="list-style-type: none"> Białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera, Nadwrażliwość na rytylksymb, Niekontrolowana arytmia serca, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca NYHA III lub IV, Zawał mięśnia sercowego, 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne zakażenia wymagające konieczności stosowania leczenia, Zakażenie HBV, HCV lub HIV, Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej > 20 mg prednizolonu, Udar/krwawienie śródczaszkowe w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania,

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
	<ul style="list-style-type: none"> Richters, Rozpoznana niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plemica małopłytkowa, Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w okresie 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, Rozpoznany nowotwór w wywiadzie, Znacząca choroba układu krążenia, Zakażenie wirusem HIV lub wirusem HBV, HCV. 	<ul style="list-style-type: none"> uder/krwawienie śródczaszkowe w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, Leczenie prednizonem lub innym kortykosteroidem w dawce dziennej co najmniej 20 mg, Leczenie przeciwdżurkowe (wartaryna, heparyna), Aktywne, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe wymagające leczenia, Zakażenie HIV, Infekcja HBV (aktywna postać). 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna, istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, zawał serca (w okresie ostatnich 6 miesięcy), Rozpoznany nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego lub guza operacyjnego oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>).

* tj. spełniający 2 z następujących kryteriów: CrCl < 60 ml/min, PLT < 100 tys./μl lub Hb < 10 g/dl, kliniczne (jeżeli cytotopenie autoimmunologiczne (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość), stan sprawności wg ECOG 1 lub 2.

Analizując charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w badaniach widoczne jest występowanie istotnej heterogeniczności w zakresie cech wyjściowych chorych włączonych do badań. W próbie klinicznej GAIA/CLL13 uczestniczyli głównie chorzy młodszy - do 65 roku życia [REDACTED] podczas gdy do badań dla ibrutinibu włącznie chorzy starsi tj. ≥ 65 lat (ALLIANCE, RESONATE-2). Mediana wieku chorych w momencie włączenia do badania w ramieniu VEN+OBI wynosiła [REDACTED] podczas gdy w przypadku chorych stosujących ibrutinib odpowiednio 71 oraz 73 lata. Kolejno analizując charakterystyki wyjściowe chorych pod kątem stanu sprawności ogólnej wg ECOG widoczne jest, iż w badaniu GAIA/CLL13 w zdecydowanej większości pacjenci charakteryzowali się dobrze zachowaną sprawnością ogólną [REDACTED] a w badaniu ALLIANCE oraz RESONATE-2, odsetki chorych z dobrze zachowaną sprawnością ogólną (ECOG 0) były znacznie niższe i wynosiły odpowiednio 48% oraz 44%.

Stopień obciążenia pacjentów chorobami współistniejącymi w skali CIRS jest zróżnicowany w analizowanych badaniach. W badaniu GAIA/CLL13 uczestniczyli chorzy bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6). W przypadku danych dla ibrutinibu, choć brak jest szczegółowych danych odnoszących się do wartości wskaźnika CIRS oraz CrCl widoczne jest, iż biorąc pod uwagę wiek chorych jak również kryteria włączenia do badań ALLIANCE oraz RESONATE-2 mamy do czynienia z chorymi określanymi jako „unfit”. Widoczna jest zatem istotna heterogeniczność w zakresie występowania współchorobowości. Kolejno, przeanalizowano w jakim stopniu oceniane populacje obciążone są ryzykiem występowania niewydolności nerek. Przeciętny wyjściowy (mediana) klirens kreatyniny u chorych włączonych do badań wynosił odpowiednio dla VEN+OBI: [REDACTED] oraz IBR: 60 ml/min; odsetek chorych z wyjściowym CrCl < 60 ml/min w przypadku chorych przyjmujących IBR w badaniu RESONATE-2 wynosił on 44% podczas gdy w badaniu dla interwencji: 0%. Widoczna jest zatem heterogeniczność również w tym zakresie.

Analizując częstość występowania braku mutacji IGHV stanowiącej niekorzystny czynnik rokowniczy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej widoczne jest, iż odsetek chorych z brakiem mutacji IGHV był dość zbliżony i wynosił w analizowanych badaniach odpowiednio dla VEN+OBI [REDACTED] podczas gdy dla badań oceniających efektywność kliniczną ibrutinibu: 63% oraz 48%. Kolejno w przypadku innego czynnika predykcyjnego jakim jest obecność delekcji 17p/mutacji TP53 widoczne jest, iż w przypadku badania GAIA/CLL13 nie włączano chorych z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, podczas gdy w próbie klinicznej ALLIANCE włączeni zostali

chorzy z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, których odsetek w ramieniu IBR wynosił odpowiednio 27% oraz 9%. W badaniu RESONATE-2 nie uczestniczyli chorzy z del17p, podczas gdy odsetek chorych z mutacją TP53 nie był znany.

Podsumowując, przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej odnosząca się do wyjściowych cech klinicznych i demograficznych populacji włączonej do analizowanych badań jednoznacznie wskazuje na występowanie nieznaczących różnic w zakresie podstawowych cech wyjściowych populacji tj. wieku oraz stopnia obciążenia współchorobowością. Przyjmuje się, iż cechy te stanowią determinanty w zakresie oczekiwanych efektów zdrowotnych. W przypadku chorych z badania GAIA/CLL13, których w literaturze określa się jako „fit” oczekuje się, iż obserwowane efekty leczenia w tej grupie wystąpią szybciej i będą bardziej długotrwałe niż w populacji analizowanej w ramach badań dla ibrutinibu określanej zwyczajowo jako „unfit”. Wobec stwierdzenia istotnej heterogeniczności analizowanych badań przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników, zestawiając wyniki uzyskane z badania VEN+OBI oraz badań dla IBR w zakresie wspólnych punktów końcowych, z zaznaczeniem, iż populacje obecne w tych badaniach są zbyt heterogenne, aby wiarygodnie wnioskować o różnic w efektywności klinicznej analizowanych interwencji.

Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa chorych uczestniczących w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych

Nazwa badania	GAIA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
N	██████████	182	136
Wiek, mediana [ata]	██████████	71 (63-89)	73 (63-89)
>65 lat, n (%)	██████████	182 (100)	136 (100)
≥ 75 lat, n (%)	██████████	bd	46 (34)
Płeć męska, n (%)	██████████	123 (68)	88 (65)
Stan sprawności ECOG: 0-2, n (%)	██████████	0: 87 (48) 1: 90 (49) 2: 5 (3)	0: 60 (44) 1: 63 (48) 2: 11 (8)
Klasyfikacja Bineta, n (%)	██████████	Bd	Bd
Skala CRIS, n (%)	██████████	Bd	CRIS > 6: 42 (31)
Mediana CRIS [IQR]	██████████	Bd	Bd
CrCl, mediana [IQR] [mL/min]	██████████	69 (39-138) ^a	bd
CrCl < 60 mL/min, n (%)	██████████	Bd	60 (44)
Brak mutacjiIGHV, n (%)	██████████	77 (63)	38 (48) N=121
Obecność mutacji TP53/del17p13-1, n (%)	██████████	TP53: 16 (9) del17: 30 (27)	TP53: bd del17p: 0 (0)

^a mediana (zakres): ██████████

Kolejno, w ramach oceny heterogeniczności klinicznej przeanalizowano również dostępność danych w obu badaniach dla predefiniowanych (PICOS) punktów końcowych z zakresu skuteczności tj. przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (uMRD), odpowiedzi na leczenie (response rate), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz czasu do następnej terapii (TTNT). W badaniu GAIA/CLL13 dla ramienia VEN+OBI dostępne były dane dla wszystkich ww. punktów końcowych, natomiast w próbach klinicznych dla IBR autorzy nie oceniali przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz czasu do następnej terapii (TTNT). Ponadto, w badaniu RESONATE-2 nie oceniano negatywizacji

minimalnej choroby resztkowej. W przypadku następujących punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (response rate), negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (ALLIANCE) definicje zastosowane w badaniach, jak również sposób prezentacji danych dla tych punktów końcowych były homogenne.

W zakresie oceny bezpieczeństwa predefiniowane punkty końcowe obejmowały wystąpienie: zgonów, utraty z okresu obserwacji, AE ogółem, ciężkich AE (SAE), AE prowadzących do przerwania leczenia, AEPI ogółem oraz poszczególnych AE (AEPI) ogółem. Wszystkie predefiniowane punkty końcowe oceniane były w badaniu dla VEN+OBI. W przypadku badań dla IBR autorzy przeprowadzili ocenę dla występowania zgonów (ALLIANCE, RESONATE-2). W żadnym z badań oceniających bezpieczeństwo terapii IBR nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa z uwzględnieniem danych dla utraty pacjentów z okresu obserwacji, SAE ogółem, AE ogółem, AE prowadzących do przerwania leczenia. W zakresie poszczególnych AE w przypadku danych dla VEN+OBI dostępne były dane bez względu na stopień nasilenia AE (1-5 stopnia), podczas gdy w badaniu ALLIANCE przedstawiono dane dla poszczególnych AE oddzielnie dla 1, 2, 3, 4 oraz 5 stopnia nasilenia co uniemożliwiło przeprowadzenie zestawienia danych w tym zakresie. W próbie klinicznej RESONATE-2 dla wybranych AE analizowano dane ogółem (bez względu na stopień nasilenia), stąd możliwe było zestawienie danych w zakresie zbliżonych z IBR punktów końcowych.

Przeanalizowano również, dla jakich okresów obserwacji dostępne były dane dla ocenianych w badaniach zbliżonych punktów końcowych. W przypadku ramienia VEN+OBI w przypadku OS, PFS, bezpieczeństwa dostępne były dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej [redacted] w przypadku punktu końcowego dotyczącego negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego [redacted]. W przypadku danych dla IBR, najważniejsze wyniki z badania ALLIANCE dostępne były dla dwóch okresów obserwacji wynoszących 38 oraz 55 miesięcy [mediana]. Ocenę negatywizacji minimalnej choroby resztkowej przeprowadzono po 9 cyklach terapii. W próbie klinicznej RESONATE-2 dane zaprezentowano dla następujących okresów obserwacji [mediana]: 18,4 miesięcy, 29 (max 36 miesięcy), 60, 74,9 oraz 82,7 miesięcy, przy czym autorzy nie zachowali spójności odnośnie przedstawienia wyników dla tych samych punktów końcowych dla każdego z okresów obserwacji.

Biorąc pod uwagę powyższe przy zestawieniu danych w niniejszej analizie przyjęto następujące podejście:

- zestawiono wyniki dla tych samych, jednako zdefiniowanych punktów końcowych tj. PFS, OS, odpowiedzi na leczenie, negatywizacji minimalnej choroby resztkowej oraz bezpieczeństwa (zgony). W przypadku poszczególnych AE ograniczono się do przedstawienia danych dla zdefiniowanych protokołem badania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (1-5 stopnia), które oceniano również w badaniach dla IBR, tj. migotania przedsionków, biegunki oraz nadciśnienia tętniczego.
- odnośnie podjęcia do zestawienia danych dotyczącego okresu obserwacji: zestawiono dane dla zbliżonych dla interwencji oraz komparatora okresów obserwacji. Dane dla ramienia VEN+OBI zestawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego tj. [redacted] dla OS, PFS oraz bezpieczeństwa. W przypadku punktu końcowego „odpowiedź na leczenie” oraz negatywizacja minimalnej choroby resztkowej dla okresu obserwacji wynoszącego [redacted].

W przypadku danych dla ramienia IBR z badania ALLIANCE zestawiano dane dla PFS, OS oraz bezpieczeństwa dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38 miesięcy (mediana zbliżona do tej z badania VEN+OBI). W przypadku uMRD dla punktu czasowego 9 cykl leczenia (1 cykl = 28 dni), co w przybliżeniu stanowi 9 miesięcy. Ze względu na znaczące różnice dla oceny odpowiedzi na leczenie dotyczące okresu obserwacji w ramionach VEN+OBI vs IBR ([redacted] vs 38 miesięcy) odstąpiono od uwzględnienia tych danych w zestawieniu. W przypadku danych dla IBR z badania RESONATE-2 w przypadku obecności danych dla danego punktu końcowego uwzględniono dane z okresu obserwacji najbardziej zbliżonego długością do tego obserwowanego w ramieniu VEN+OBI tj.

mediana: 29 miesięcy (dla PFS, OS, bezpieczeństwo). Wyjątek stanowiła odpowiedź na leczenie, w przypadku której zdecydowano się zestawiać dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 18,4 miesiąca, ze względu na fakt, iż jest ona bliższa punktowi czasowemu, dla którego analizowano dane w ramieniu VEN+OBI [REDAKTOWANE]

Tabela 28. Charakterystyka wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych

Opis	GAIA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę		
Definicja	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę		
Sposób oceny	Badacze (ang. investigators, IV)	Badacze (ang. investigators, IV)	Badacze (ang. investigators, IV)
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	38,8 miesięcy (mediana) 33 miesięcy (mediana)	18,4 miesięcy (mediana) 29 (max 36 miesięcy) 60 miesięcy (mediana) 74,9 miesięcy (mediana) 82,7 miesięcy (mediana)
OS	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę		
Definicja	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę		
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	38,8 miesięcy (mediana) 33 miesięcy (mediana)	18,4 miesięcy (mediana) 29 (max 36 miesięcy) 60 miesięcy (mediana) 74,9 miesięcy (mediana) 82,7 miesięcy (mediana)
uMRD	Stwierdzenie <1 komórki białeczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10 ⁻⁶) (metoda cytometria przepływowa/ krew obwodowa). Dane przedstawiono na wszystkich chorych przyjmujących daną interwencję	Stwierdzenie <1 komórki białeczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10 ⁻⁶) (metoda cytometria przepływowa/ szpik kostny). Dane przedstawiono na wszystkich chorych przyjmujących daną interwencję	Nie oceniano
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	w 9 cyklu leczenia	
Odpowiedź na leczenie	Zgodnie z iwCLL 2008	Zgodnie z iwCLL 2008	Zgodnie z iwCLL 2008
Definicja	Zgodnie z iwCLL 2008	Zgodnie z iwCLL 2008	Zgodnie z iwCLL 2008
Sposób oceny	IV	IV	IV
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	38,8 miesięcy (mediana) 33 miesięcy (mediana)	18,4 miesięcy (mediana) 29 (max 36 miesięcy) 60 miesięcy (mediana) 74,9 miesięcy (mediana) 82,7 miesięcy (mediana)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od momentu uzyskania udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji/ nawrotu choroby (zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008) lub zgonu, którekolwiek nastąpi pierwsze.		
Definicja	Czas trwania odpowiedzi na leczenie zdefiniowano jako czas od momentu uzyskania udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji/ nawrotu choroby (zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008) lub zgonu, którekolwiek nastąpi pierwsze.		
Okres obserwacji	[REDAKTOWANE]	Nie oceniano	Nie oceniano

Opis		GATA/CLL13	ALLIANCE	RESONATE-2
EFS	Definicja	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia: progresji lub nawrotu choroby (zdefiniowanych zgodnie z klasyfikacją iwCLL 2008), zgonu (bez względu na przyczynę) lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej, którekolwiek wystąpi jako pierwsze.	Nie oceniano	Nie oceniano
	Okres obserwacji	██████████		
TNT	Definicja	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwbiałaczkowej	Nie oceniano	Nie oceniano
	Okres obserwacji	██████████		

7.2. Wyniki zestawienia danych - skuteczność

Zestawienie danych dotyczących skuteczności VEN+OBI oraz IBR przeprowadzono dla następujących zbieżnych punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej;
- Przeżycie całkowite (OS);
- Odpowiedź na leczenie (response rate).

7.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Zarówno w badaniu GATA/CLL13, jak również w badaniach ALLIANCE oraz RESONATE-2, jako główny punkt końcowy analizowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

We wszystkich analizowanych próbach klinicznych przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.

We wszystkich badaniach dla analizowanego okresu obserwacji ocena progresji choroby dokonywana była przez samych badaczy (IV) na podstawie klasyfikacji iwCLL z 2008 roku.

Wyniki dla PFS przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana]: ██████████ w badaniu GATA/CLL13 oraz odpowiednio 38 i max 36 miesięcy w badaniach ALLIANCE oraz RESONATE-2.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli i wykresie poniżej.

Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GATA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana (95% CI) m-ce	Wskaźnik PFS 24-miesięcy, %	Wskaźnik PFS 48-miesięcy, %
GATA/CLL13	VEN+OBI	████	██████	██████	████	████
	VEN+OBI	████	██████	██████	████	████

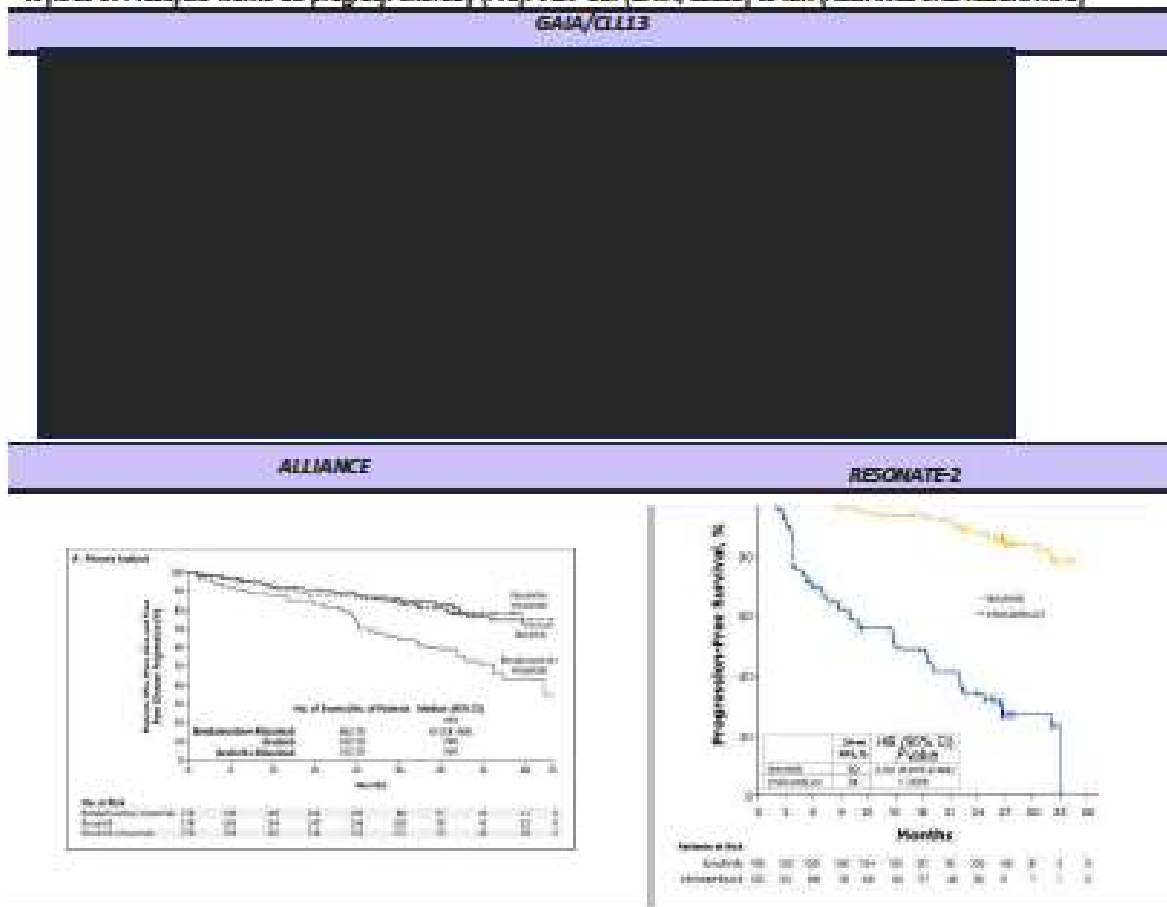
Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana [95% CI] m-ce	Wskaźniki PFS 24-miesięcy, %	Wskaźnik PFS 48-miesięcy, %
ALLIANCE	IBR	178	34	Nie osiągnięta	87	73*
RESONATE-2	IBR	136	Bd	Nie osiągnięta	89	bd

* wartość przybliżona, odczytana z krzywej Kaplana-Meiera

Nominalne wartości median PFS zarówno dla VEN+OBI oraz IBR ██████████. Przedstawione przez autorów badań wskaźniki PFS po 24 miesiącach są zbliżone i wynoszą dla VEN+OBI ██████████ ██████████ podczas gdy dla IBR: 87-89% w zależności od badania. Analogicznie, 48 miesięczne wskaźniki PFS wynoszą dla ramienia, w którym chorzy przyjmowali VEN+OBI ██████████ i są wyższe niż te zareportowane dla ramienia IBR: 73% (ALLIANCE).

Poniżej zaprezentowano również zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 9. Przżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GALA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2)



7.2.2. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej

Zarówno w badaniu GALA/CLL13, jak również ALLIANCE analizowano jako punkt końcowy negatywizację minimalnej choroby resztkowej. Negatywizację minimalnej choroby resztkowej zdefiniowano jako stwierdzenie <1 komórki białaczkowej na 10 000 analizowanych leukocytów (<10⁻⁴). W przypadku badania GALA/CLL13 materiał do oznaczeń pozyskano z krwi obwodowej, podczas gdy w badaniu ALLIANCE ze szpiku kostnego.

Oceny dla tego punktu końcowego w próbie klinicznej GAIA/CLL13 dokonano [redacted] trwania badania, podczas gdy w badaniu ALLIANCE w 9 cyklu leczenia (1 cykl leczenia 28 dni).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ALLIANCE	IBR	182	2* (1)

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Negatywizację minimalnej choroby resztkowej uzyskano w przypadku [redacted] leczonych VEN+OBI. Obserwowana częstość występowania tego punktu końcowego dla ramienia VEN+ OBI jest [redacted] niż przypadku chorych stosujących IBR, gdzie punkt analizowany punkt końcowy występuje bardzo rzadko.

7.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w badaniu GAIA/CLL13, jak również próbach klinicznych ALLIANCE oraz RESONATE-2, jako punkt końcowy analizowano przeżycie całkowite (OS). W analizowanych próbach klinicznych przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę.

Wyniki dla OS przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana [redacted] w badaniu GAIA/CLL13 oraz odpowiednio oraz odpowiednio 38 i max. 36 miesięcy w badaniach ALLIANCE oraz RESONATE-2.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli i wykresie poniżej.

Tabela 31. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń	Mediana (95% CI) m-ce	Wskaźnik OS 24-miesięcy, %	Wskaźnik OS 48-miesięcy, %
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ALLIANCE	IBR	182	24	Nie osiągnięta	90	81*
RESONATE-2	IBR	136	8d	Nie osiągnięta	95	bd

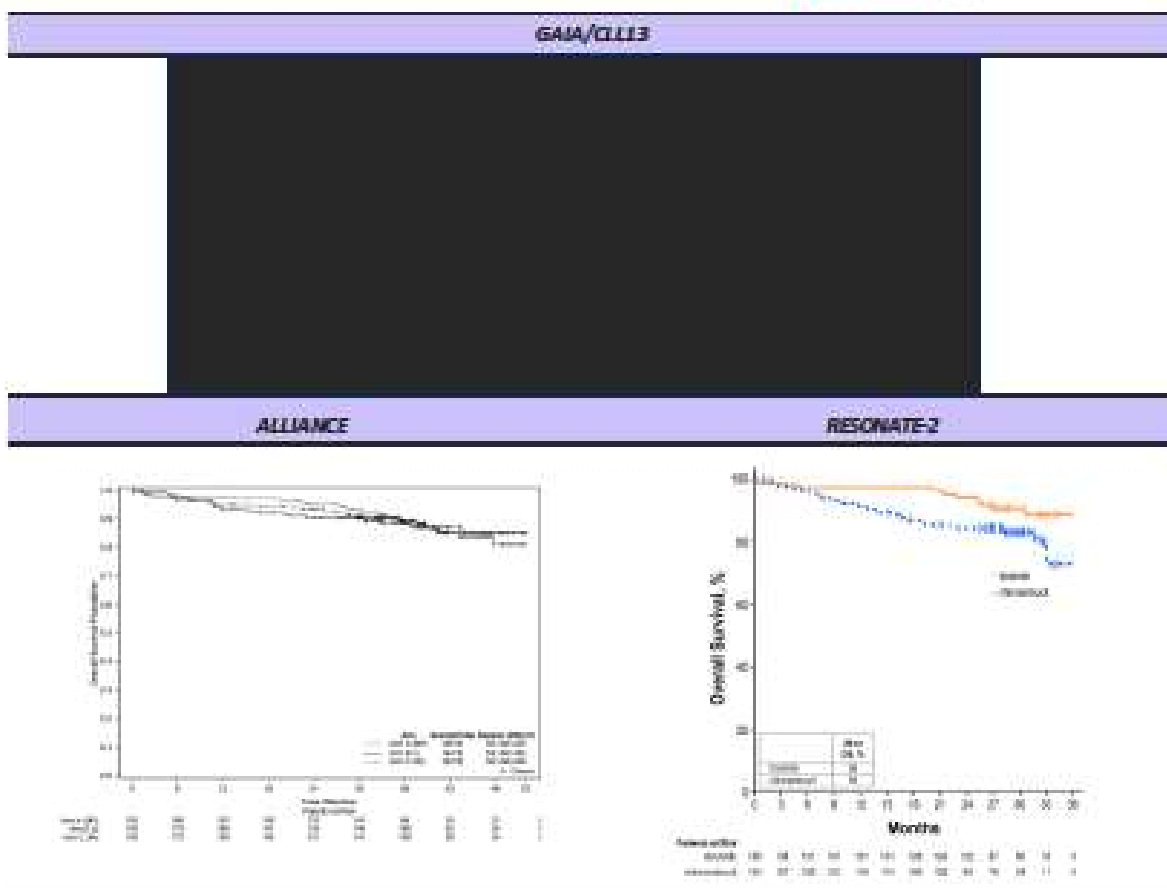
* wartość przybliżona, odczytana z krzywej Kaplana-Meiera

Podobnie jak w przypadku PFS dla analizowanego okresu obserwacji, zarówno dla ramienia VEN+OBI, jak i IBR mediana OS [redacted]. Przedstawione przez autorów badań wskaźniki OS dla 24 miesięcy są nieznacznie lepsze dla interwencji i wynoszą dla VEN+OBI: [redacted] podczas gdy dla IBR odpowiednio 90% oraz 95% odpowiednio z badania ALLIANCE oraz RESONATE-2. Analogicznie, 48 miesięczne wskaźniki OS wynoszą dla ramienia, w którym chorzy przyjmowali VEN+OBI [redacted] niż te zareportowane dla ramienia IBR: 81% (ALLIANCE).

Poniżej zaprezentowano również zestawienie krzywych Kaplana-Meiera dla OS.

Wykres 10. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2)





7.2.4. Odpowiedź na leczenie (ang. response rate)

Zarówno w badaniu GAIA/CLL13, jak również próbach klinicznych oceniających skuteczność IBR analizowano jako punkt końcowy odpowiedź na leczenie. W obu analizowanych badaniach tj. GAIA/CLL13 i RESONATE-2 ocenę odpowiedzi na leczenie dokonywano na podstawie klasyfikacji iwCLL z 2008 roku. Oceny odpowiedzi na leczenie w próbach klinicznych dokonywali sami badacze.

Wyniki dla odpowiedzi na leczenie przedstawiono dla możliwie najbardziej zbliżonych okresów obserwacji tj. dla ██████ w badaniu GAIA/CLL13 oraz 18,4 miesiąca (RESONATE-2).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (RESONATE-2) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Wskaźnik ogólniej odpowiedzi na leczenie (ORR)			
GAIA/CLL13*	VEN+OBI	████	████
RESONATE-2	IBR	136	125 (92)
CR+CRi			
GAIA/CLL13*	VEN+OBI	████	████
RESONATE-2	IBR	136	25 (18)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)*			
GAIA/CLL13*	VEN+OBI	████	████

Badanie	Interwencja	N	n (%)
RESONATE-2	IBR	136	97 (71) ^{***}

^A obliczono na podstawie dostępnych danych; ^B Autorzy badania GAIA/CLL13 podali, że w przypadku [REDAKTOWANE] chorych przyjmujących VEN+OBI brak danych umożliwił określenie natężenia odpowiedzi na leczenie; ^{**} za umiarkowane dane dla CR i CRi; ^{***} podano wskaźnik PR (nie włączając chorych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie z limfocytą)

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [REDAKTOWANE] u chorych stosujących VEN+OBI i był nieznacznie wyższy do tego obserwowanego dla ramienia IBR, który wynosił 92%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR+CRi) wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [REDAKTOWANE] była dużo wyższa od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących IBR gdzie wynosiła jedynie 18%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI wynosiła [REDAKTOWANE] i była niższa od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących IBR, która wynosiła 71%.

7.3. Wyniki zestawienia danych - bezpieczeństwo

Zestawienie danych dotyczących bezpieczeństwa dla VEN+OBI vs IBR przeprowadzono dla następujących zbieżnych punktów końcowych:

- Zgony,
- Poszczególne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: neutropenia, migotanie przedsionków, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel oraz nadciśnienie tętnicze.

Wyniki dla bezpieczeństwa przedstawiono dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji [mediana]: [REDAKTOWANE] w badaniu GAIA/CLL13 oraz 38,8 miesiąca w badaniu ALLIANCE oraz max. 36 miesięcy dla próby klinicznej RESONATE-2.

Ze względu na odmienny sposób prezentacji danych w badaniach dla IBR uwzględniający dane dla poszczególnych AE dla poszczególnych stopni nasilenia (ALLIANCE i RESONATE-2: 1, 2, 3, 4 oraz 5 stopnia) zakres zestawionych punktów końcowych został ograniczony do prezentacji danych dla neutropenii, migotania przedsionków, biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu oraz nadciśnienia tętniczego, które zaraportowano ogółem (niezależnie od stopnia nasilenia danego AE).

Biorąc pod uwagę fakt, iż wiek stanowić może czynnik wpływający na częstość występowania zdarzeń niepożądanych, celem zachowania większej homogenności w zakresie porównywanych populacji, dla której zestawiano dane porównywano głównie wyniki dla populacji chorych starszych tj. VEN+OBI [REDAKTOWANE] oraz IBR (wszyscy chorzy).

Szczegółowe dane dotyczące analizowanych w ramach bezpieczeństwa punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE i RESONATE-2) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Zgony			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ALLIANCE	IBR	182	13 (7)
Migotanie przedsionków			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Badanie	Interwencja	N	n (%)
RESONATE-2	IBR	133	14 (10)
Biegunka			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
RESONATE-2	IBR	133	61 (45)
Nadciśnienie tętnicze			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
RESONATE-2	IBR	133	27 (20)
Neutropenia			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
RESONATE-2	VEN+OBI	133	23 (17)
Infekcje górnych dróg oddechowych			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
RESONATE-2	IBR	133	26 (19)
Kaszel			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
GAIA/CLL13	VEN+OBI	█	█
RESONATE-2	IBR	133	38 (28)

Przeprowadzone zestawienie danych wskazuje, iż częstość występowania zgonów była █ pomiędzy porównywanymi grupami, podczas gdy częstość występowania migotania przedsionków, biegunki oraz nadciśnienia tętniczego, kaszlu oraz infekcji górnych dróg oddechowych █ w przypadku starszych chorych przyjmujących VEN+OBI w porównaniu do analogicznych odsetków raportowanych dla starszych chorych otrzymujących IBR (badanie RESONATE-2). Z kolei częstość występowania neutropenii ogółem była █ w przypadku chorych stosujących VEN+OBI (bez względu na wiek) od analogicznej częstości obserwowanej w ramieniu IBR.

8. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA WENETOKLAKSU W POŁĄCZENIU Z OBINUTUZUMABEM (VEN+OBI) W LECZENIU DOROŚŁYCH CHORYCH Z UPRZEDNIO NIELECZONĄ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

8.1. Wyniki wyszukiwana

Nie zidentyfikowano opublikowanych badań prezentujących dane dla efektywności praktycznej wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRIS ≤ 6).

9. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest wenetoklaks, produkt leczniczy Vendycto® w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

9.2. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vendycto® (wenetoklaks)

9.2.1. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa - Vendycto®

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem Vendycto®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vendycto®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak European Medicines Agency [56], Food and Drug Administration [57], Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [58] oraz WHO Uppsala Monitoring Centre [59]. Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 02-03 marca 2023 roku.

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library.

9.2.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vendycto®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Vendycto® [54] (ostatnia aktualizacja ChPL: 14.02.2023 r.)

W tabeli poniżej zostały wymienione działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu Vendycto w skojarzeniu z obinutuzumabem, rytuksymabem lub w monoterapii u pacjentów z PBL zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w oparciu o ChPL [54]

Układ/narząd	Częstość Występowania	Wszystkie stopnie ^a	Stopień $\geq 3^a$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc	

Układ/narząd	Częstość Występowania	Wszystkie stopnie ^{a)}	Stopień ≥3 ^{a)}
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	
	Często	Posocznica Zakażenie dróg moczowych	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenie dróg moczowych Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia	Neutropenia Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna	Gorączka neutropeniczna Limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperkaliemia Hipertfosfatemia Hipokalcemia	
	Często	Zespół rozpadu guz Hiperurykemia	Zespół rozpadu guz Hiperkaliemia Hipertfosfatemia Hipokalcemia Hiperurykemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Nudności Zaparcia	Biegunka Wymioty Nudności
	Często		
	Niezbyt często		Zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	
	Często		Uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Niezbyt często		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

a) zgłoszona wyłącznie największa częstość występowania obserwowana w badaniach klinicznych (na podstawie badań CLL14, MURANO, M13-982, M14-032 i M12-175).

Tabela 35. Działania niepożądane – podział na typ - u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem [54]

Działania niepożądane- typ	Terapia	Działania niepożądane	Częstość
O każdym stopniu nasilenia	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem	neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych	≥20%
	wenetoklaks w monoterapii	neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych	
Ciężkie	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem	zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS	≥2%
	wenetoklaks w monoterapii	zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna	

Zaprzestanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych [54]

Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 16% pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem, odpowiednio w badaniach CLL14 i MURANO. W

badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii, 11% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu działań niepożądanych.

Zmniejszenie dawkowania z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 21% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i obinutuzumabem w badaniu CLL14, u 15% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i rytuksymabem w badaniu MURANO i u 14% pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w monoterapii.

Czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 74% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i obinutuzumabem w badaniu CLL14 oraz u 71% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone wenetoklaksem i rytuksymabem w badaniu MURANO; najczęstszym działaniem niepożądanym, które doprowadziło do czasowej przerwy w dawkowaniu wenetoklaksu była neutropenia (41% i 43%, odpowiednio w badaniach CLL14 i MURANO).

W badaniach wenetoklaksu stosowanego w monoterapii czasowe przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40% pacjentów; najczęstszym działaniem niepożądanym, prowadzącym do czasowej przerwy w dawkowaniu była neutropenia (5%).

Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych [54]

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia wenetoklaksem.

U 168 pacjentów z PBL rozpoczynających leczenie od dawki dobowej 20 mg, zwiększanej przez okres 5 tygodni do dawki dobowej 400 mg w badaniach M13-982 i M14-032, odsetek występowania zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) wynosił 2%. Wszystkie przypadki TLS były wykryte laboratoryjnie (nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spełniające ≥ 2 z następujących kryteriów występujących w odstępach do 24 godzin po sobie: potas >6 mmol/l, kwas moczowy >476 μ mol/l, wapń 1,5 mmol/l lub zgłoszone jako zdarzenie TLS) i wystąpiły u pacjentów z węzłem chłonny (węzłami) ≥ 5 cm lub ALC $\geq 25 \times 10^9$ /l. U pacjentów tych nie zaobserwowano TLS z takimi następstwami klinicznymi jak ostra niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon i (lub) drgawki. U wszystkich pacjentów CrCl wynosił ≥ 50 ml/min.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wynosił 3% (6/194) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole wprowadzono poprawki uwzględniające aktualne postępowanie profilaktyczne i monitorowanie TLS opisane w części Dawkowanie. We wszystkich przypadkach TLS wystąpił w fazie mianeczkowania dawki wenetoklaksu i ustąpił w ciągu dwóch dni. Wszystkich sześciu pacjentów zakończyło fazę mianeczkowania dawki i osiągnęło zalecaną dawkę dobową 400 mg wenetoklaksu. Klinicznego TLS nie zaobserwowano u pacjentów, u których zastosowano aktualny schemat mianeczkowania dawki trwający 5 tygodni, profilaktykę TLS i monitorowanie pacjentów. Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia ≥ 3 będących cechami TLS to hiperkaliaemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (CLL14) odsetek występowania TLS wynosił 1,4% (3/212) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem. We wszystkich trzech przypadkach objawy TLS ustąpiły i nie doszło do wycofania pacjentów z badania. W dwóch przypadkach opóźniono podanie obinutuzumabu z powodu wystąpienia TLS.

Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano TLS, w tym przypadki zgonów, po podaniu pojedynczej dawki wenetoklaksu wynoszącej 20 mg.

Neutropenia i zakażenia

Neutropenia stanowi zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem wenetoklaksem.

W badaniu CLL14 neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 58% pacjentów w ramieniu wenetoklaksu + obinutuzumab. U 41% pacjentów leczonych wenetoklaksem z obinutuzumabem wystąpiła czasowa przerwa

w dawkowaniu, a u 2% pacjentów zaprzestano leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 25% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 28% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 22 dni (zakres: 2 do 363 dni). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 6% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 u 19% i ciężkie zakażenia u 19% pacjentów. Zgony z powodu zakażenia wystąpiły u 1,9% pacjentów pozostających w leczeniu i 1,9% pacjentów po zaprzestaniu leczenia.

W badaniu MURANO neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 61% pacjentów w ramieniu wenetoklak + rytuksymab. U 43% pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem wystąpiła czasowa przerwa w dawkowaniu, a 3% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 32% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 26% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 712 dni). W związku ze stosowaniem leczenia wenetoklaksem z rytuksymabem gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 4% pacjentów, zakażenia stopnia ≥ 3 . u 18% i ciężkie zakażenia u 21% pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku → Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek → U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 80$ ml/min) może być konieczna bardziej intensywna profilaktyka i monitorowanie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia TLS podczas rozpoczynania leczenia i w fazie mierzczkowania dawki. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min oraz < 30 ml/min) wenetoklak należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} \geq 15$ ml/min i < 90 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby → Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o co najmniej 50% przez cały okres leczenia. Należy starannie obserwować tych pacjentów czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności.

Dzieci i młodzieź → Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wenetoklaksu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

9.2.3. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Vendlyto® na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL

Na stronach EMA, WHO, UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Food and Drug Administration

Przeszukano bazę systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *Adverse Event Reporting Systems*) [60] i zidentyfikowano dane demograficzne dotyczące łącznej liczby przypadków zdarzeń niepożądanych w podziale na lata 2013-2023 oraz dane dotyczące rodzaju zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją system *organ classes, SOC*) z uwzględnieniem kategorii wiekowych.

9.2.4. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu Venclyxo®

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxo oparty jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii [54].

Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii. [54].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniach leczenia skojarzonego z obinutuzumabem lub rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. [54].

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna [54].

9.3. Poszerzona ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab)

9.3.1. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa - Gazyvaro®

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Gazyvaro®.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Gazyvaro®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* [56], *Food and Drug Administration* [57], *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [58] oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* [59]. Przeszukiwanie przeprowadzono dnia 02-03 marca 2023 roku.

Dodatkowo, autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*.

9.3.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Gazyvaro®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Gazyvaro® [55] (ostatnia aktualizacja: 14.12.2022 r.)

10 października 2012 roku produkt leczniczy Gazyvaro® został oznaczony jako "lek sierocy" (lek stosowany w rzadkich chorobach) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (EU/3/12/1054). 23 lipca 2014 roku został dopuszczony do obrotu w UE [61].

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie działania niepożądane, w tym te, które wystąpiły w głównych badaniach klinicznych (BO21004/CLL11, BO21223/GALLIUM GA04753g/GADOLIN), z większą częstością (różnica $\geq 2\%$) niż w odpowiedniej grupie porównawczej w przynajmniej jednym badaniu głównym u:

- pacjentów z PBL otrzymujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do monoterapii chlorambucylem lub terapii rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem (badanie BO21004/CLL11),
- pacjentów z wcześniej nieleczonym iNHL otrzymujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chemioterapią (bendamustyna, CHOP, CVP), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro®, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy pacjentów, otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (badanie BO21223/GALLIUM),
- pacjentów z iNHL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia rytuksymabem lub do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem, lub schematem leczenia zawierającym rytuksymab, otrzymujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie u części pacjentów otrzymujących Gazyvaro® w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w porównaniu do monoterapii bendamustyną (badanie GA04753g/GADOLIN).

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli poniżej (wszystkie stopnie i stopień 3-5) przedstawiają największą częstość występowania danego działania niepożądanego, zgłaszaną w którymkolwiek z tych trzech badań.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 36. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Gazyvaro® do obrotu w oparciu o ChPL [55]

Klasyfikacja układów i narządów (częstość)	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia® (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5+ Gazyvaro + chemioterapia® (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok [†] , zakażenie układu moczowego, zapalenie płuc, półpasiec [†] , zapalenie jamy nosowej i gardła	
Często	Opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie gardła, grypa	Zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc, zakażenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, półpasiec
Niezbyt często	Resktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, opryszczka jamy ustnej

Klasyfikacja układów i narządów (częstość)	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia ^a (PBL, INHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (INHL)	Stopnie 3-5 ^b Gazyvaro + chemioterapia ^a (PBL, INHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (INHL)
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)		
Często	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnkomórkowy	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnkomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Neutropenia ^b , małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia	Neutropenia, małopłytkowość
Często	Gorączka neutropeniczna	Niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna
Niezbyt często	Rozlane wyluzowanie we wnętrzu naczyń ^{aa}	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Często	Zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokaliemia	Zespół rozpadu guza, hipokaliemia
Niezbyt często		Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	Bezsenność	
Często	Depresja, lęk	
Niezbyt często		Bezsenność, depresja, lęk
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Często		Ból głowy
Niezbyt często	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia	
Zaburzenia serca		
Często	Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe		
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszel ^b	
Często	Niedrożność nosa, katar, ból jamy ustnej i gardła	
Niezbyt często		Kaszel, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Bardzo często	Biegunka, zaparcia ^b	
Często	Niestrawność, guzki krwawicze, perforacja żołądkowo-jelitowa	Biegunka
Niezbyt często		Zaparcia, guzki krwawicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		

Klasyfikacja układów i narządów (częstość)	Wszystkie stopnie Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)	Stopnie 3-5† Gazyvaro + chemioterapia* (PBL, iNHL), a następnie leczenie podtrzymujące produktem Gazyvaro (iNHL)
Bardzo często	Łysienie, świąd	
Często	Wypyrsk	
Niezbyt często	Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	
Często	Ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości	Ból kończyn
Niezbyt często	Ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kości	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu	
Niezbyt często	Dyzuria, nietrzymanie moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Gorączka, astenia, zmęczenie	
Często	Ból w klatce piersiowej	Gorączka, astenia, zmęczenie
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej	
Badania diagnostyczne		
Często	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała	Zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania po zabiegach		
Bardzo często	Reakcje związane z wlewem	Reakcje związane z wlewem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		

* Zgłoszono wyłącznie największą częstość obserwowaną w badaniach (na podstawie badań BO21004/wcześniej nieleczona PBL, BO21223/wcześniej nieleczony, zaawansowany iNHL i GA04753g/iNHL oporny na rytuksymab)

W badaniach klinicznych oraz w ramach obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro® występowały przypadki zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), w tym zakończone zgonem.

† Nie zaobserwowano działań niepożądanych stopnia 5 z różnicą $\geq 2\%$ pomiędzy grupami badania

* Chemioterapia: Chlorambucyl w PBL; bendamustyna, CHOP, CvP w iNHL, w tym w dżonaktem grudkowym

§ obserwowano również podczas leczenia podtrzymującego z częstością występowania przynajmniej o 2% większą w grupie pacjentów przyjmujących Gazyvaro® (BO21223)

Poniżej przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych [55]

Częstości występowania przedstawione poniżej, jeśli odnoszą się do iNHL są największymi częstościami występowania danego działania niepożądanego zgłoszonymi w jednym z głównych badań klinicznych (BO21223/GALLIUM, GA04753g/GADOLIN).

Badanie MD40597 zostało zaprojektowane w celu scharakteryzowania profilu bezpieczeństwa stosowania wlewu o krótkim czasie trwania (około 90-minutowego) od Cyklu 2. u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym.

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej zgłaszanych (≥5%) objawów związanych z wlewem należały nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, dreszcze, gorączka, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej. Zgłaszano również objawy ze strony układu oddechowego, takie jak skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła i krtani, sapanie, obrzęk krtani oraz objawy kardiologiczne takie jak migotanie przedsionków.

Przewłoka białaczka limfocytowa

Częstość występowania reakcji związanych z wlewem była większa w grupie otrzymującej Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem w porównaniu do ramienia rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem wyniosła 66% w przypadku wlewu pierwszego 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® (20% z pacjentów odnotowało reakcje stopnia 3 do 4). Łącznie 7% pacjentów odnotowało reakcje związane z infuzją powodujące zakończenie leczenia produktem Gazyvaro®. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją podczas kolejnych wlewów wyniosła 3% w przypadku drugiej dawki 1000 mg i 1% w kolejnych dawkach. Nie zaobserwowano reakcji stopnia 3 do 5, za wyjątkiem wlewu pierwszych 1000 mg produktu w cyklu 1.

U pacjentów, u których zastosowano zalecane działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z wlewem w sposób określony w punkcie 4.2, zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkowo małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed zastosowaniem i po zastosowaniu działań je zmniejszających.

Neutropenia i zakażenia

Przewłoka białaczka limfocytowa

Częstość występowania neutropenii była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem (41%) niż w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Neutropenia ustępowała samoistnie lub po zastosowaniu czynników stymulujących powstawanie kolonii granulocytów. Częstość występowania infekcji wynosiła 38% w grupie otrzymującej Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem i 37% w grupie otrzymującej rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (zdarzenia stopnia 3 do 5 zaobserwowano u odpowiednio 12% i 14% pacjentów, a zdarzenia śmiertelne u < 1% w obydwu badanych grupach). Obserwowano również przypadki przedłużającej się neutropenii (2% w grupie przyjmującej produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 4% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem) i późnej neutropenii (16% w grupie przyjmującej produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem oraz 12% w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem).

Małopłytkowość i zdarzenia krwotoczne

Przewłoka białaczka limfocytowa

Częstość występowania małopłytkowości była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem niż w grupie leczonej rytuksymabem i chlorambucylem (16% vs. 7%), zwłaszcza w pierwszym cyklu leczenia. Cztery procent pacjentów przyjmujących produkt Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowało wystąpienie ostrej małopłytkowości (pojawiącej się w ciągu 24 godzin po wlewie produktu Gazyvaro®). Całkowita częstość występowania zdarzeń krwotocznych była zbliżona w grupie pacjentów leczonych produktem Gazyvaro® i w grupie otrzymującej rytuksymab. Liczba śmiertelnych zdarzeń krwotocznych w badanych grupach była zrównoważona; niemniej jednak wszystkie zdarzenia w grupie pacjentów leczonych produktem Gazyvaro® zaobserwowano w cyklu 1. Nie zaobserwowano wystąpienia zdarzenia trombocytopenii stopnia 5. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa

W głównym badaniu klinicznym BO21004/CLL11 u 27% (90 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowano wystąpienie umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klinens kreatyniny < 30 ml/min).

Szczególne grupy pacjentów:

Przewlekła białaczka limfocytowa

Pacjenci w podeszłym wieku → W badaniu głównym BO21004/CLL11, 46% (156 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem miało 75 lat lub więcej (mediana wieku = 74 lata). U tych pacjentów wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci niż u pacjentów poniżej 75 roku życia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

Pogorszenie współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem Gazyvaro® występowały przypadki zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków, tachyarytmia), dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem.

Nieprowidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej] obserwowano krótko po pierwszym wlewie produktu leczniczego Gazyvaro®.

9.3.3. Ocena bezpieczeństwa produktu leczniczego Gazyvaro® na podstawie FDA, EMA, WHO UMC i URPL

Na stronach EMA oraz WHO UMC nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

URPL

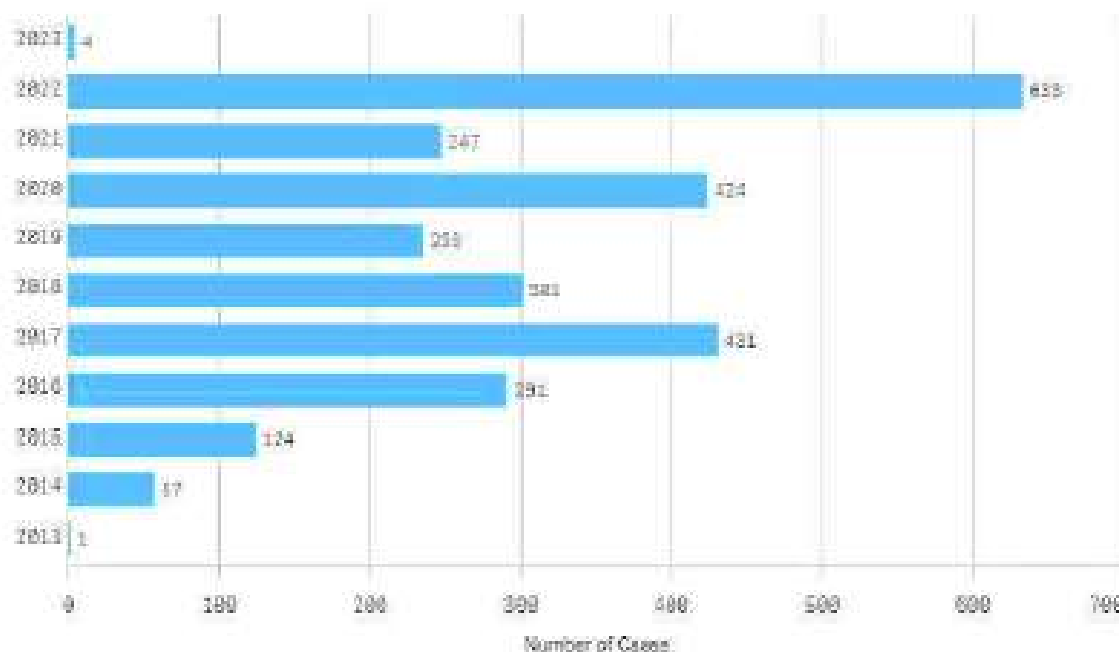
Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych odnaleziono dokument „Zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych” dotyczący zmian w ChPL (termin złożenia zmiany 07.05.2022) dla produktu leczniczego Gazyvaro® [62]. Zmiany te zostały wprowadzone do Charakterystyki produktu leczniczego.

Food and Drug Administration

Przeszukano bazę systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (ang. *Adverse Event Reporting Systems*) [60] i zidentyfikowano dane demograficzne dotyczące łącznej liczby przypadków zdarzeń niepożądanych w podziale na lata 2013-2023 oraz dane dotyczące rodzaju zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją system organ classes, SOC) z uwzględnieniem kategorii wiekowych.

Wynik 12. Dane demograficzne dotyczące łącznej liczby przypadków zdarzeń niepożądanych w podziale na lata 2013-2023 dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab)

Case Count by Received Year



Rysunek 4. Dane dotyczące rodzaju zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją system organ classes, SOC) z uwzględnieniem kategorii wiekowych dla produktu leczniczego Gazyvaro® (obinutuzumab)

	0-17 lata	18-64 lata	65-74 lata	75-84 lata	85-99 lata	nie określono
Medycyna	1138	245	883	89	89	1,344
Infectious Diseases and Parasitology (see System Class)	888	233	658	28	28	1,405
Immunology and Allergy (see System Class)	110	219	219	21	21	690
Blood and Lymphatic System Disorders (see System Class)	170	217	200	0	0	652
Oncology (see System Class)	194	204	211	25	25	712
Injury and Poisoning (see System Class)	180	118	160	6	6	466
Neurology (see System Class)	180	55	111	0	0	347
Cardiovascular System (see System Class)	168	75	118	28	28	437
Respiratory System Disorders (see System Class)	127	51	117	11	11	306
Musculoskeletal System (see System Class)	119	31	164	0	0	314
Genitourinary System Disorders (see System Class)	119	79	87	0	0	285
Psychiatry (see System Class)	108	45	74	0	0	227
Dermatology (see System Class)	108	25	89	0	0	222
Injury, Poisoning and Toxicology (see System Class)	108	45	89	0	0	242
Nervous System Disorders (see System Class)	118	28	12	0	0	358
Anatomy (see System Class)	118	33	11	0	0	362
Nervous System Disorders (see System Class)	88	33	88	0	0	211
Musculoskeletal System (see System Class)	88	28	77	0	0	203
Cardiovascular System (see System Class)	58	38	58	0	0	154
Law (see System Class)	58	0	0	0	0	154
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Respiratory System Disorders (see System Class)	18	0	0	0	0	45
Law (see System Class)	18	0	0	0	0	45

- *BO21223/GALLIUM* (N=1390): pacjenci z wcześniej nieleczonym iNHL (u 86% występował FL).
- *GAO4753g/GADOLIN* (N=408): pacjenci z iNHL (wśród nich 81% pacjentów z FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby.

Celem tych badań była m. in. ocena stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z chlorambucylem w PBL oraz z bendamustyną, CHOP lub CVP, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym produktem leczniczym Gazyvaro w iNHL. Do badania *BO21223/GALLIUM* i do badania *GAO4753g/GADOLIN* włączano pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (iNHL) w tym z chłoniakiem grudkowym (FL). W związku z tym, w celu dostarczenia pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa, analiza działań niepożądanych w CHPL związanych z lekiem została opracowana na podstawie danych z całej populacji (tj. iNHL).

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

W trakcie prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- ✓ Jako iż celem niniejszej analizy był ukazanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego VEN+OBI względem oddzielnie schematu FCR oraz BR, konieczne było (celem zachowania istoty randomizacji) biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych w I linii PBL, podzielenie tych chorych względem wieku. Wynika to z faktu, iż aktualnie zgodnie z rekomendacjami terapia FCR dedykowana jest młodszym pacjentom <65 lat, podczas gdy terapia BR, pacjentom starszym > 65 lat, stąd schemat badania GATA/CLL13 zakładał wcześniejszą stratyfikację chorych ze względu na wiek <65 lat vs > 65 lat, co biorąc pod uwagę powyższe odpowiada następującym porównaniom VEN+OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR;
- ✓ W ramach badania GATA/CLL13 planowano przeprowadzenie oceny jakości życia, jednakże wyniki tej oceny nie były dostępne w momencie finalizacji prac nad analizami HTA;
- ✓ W próbie klinicznej GATA/CLL13 nie zastosowano załepienia pacjentów i badaczy, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB);
- ✓ Dane zaczerpnięte celem porównania VEN+OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR pochodzą z materiałów nieopublikowanych,
- ✓ Część wyników (np. ocena odpowiedzi na leczenie, EFS, DOR) nie była dostępna dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz VEN+ OBI vs BR, stąd przedstawiono dane łączenie dla porównania VEN + OBI vs SCIT;
- ✓ Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną VEN+OBI względem dwóch pozostałych komparatorów tj. AKAL oraz IBR w populacji wnioskowanej. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego przeglądu systematycznego celem identyfikacji badań dla komparatorów. Przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej wskazała, iż ze względu na istotne różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych chorych uczestniczących w badaniu dla VEN+OBI a badaniami dla komparatorów tj. AKAL i IBR, wpływające zarówno na sam sposób postępowania terapeutycznego chorych jak i różnice w oczekiwanych efektach leczenia przeprowadzenie porównania pośredniego jest nieuprawnione. Przedstawiono zatem zgodnie z wytycznymi oddzielne zestawienia danych dla wspólnych punktów końcowych z zaznaczeniem, iż populacje obecne w tych badaniach są zbyt heterogenne, aby wiarygodnie wnioskować odnośnie do różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji. W przypadku zestawienia danych dla VEN+OBI vs IBR w zakresie punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa, z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniach dla IBR zestawienie to ograniczało się wyłącznie do analizy zgonów oraz poszczególnych AE.
- ✓ Nie zidentyfikowano opublikowanych badań prezentujących wyniki z zakresu efektywności praktycznej dla schematu VEN+OBI w populacji docelowej chorych (ang. fit).

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie publikacji

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla VEN+OBI nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych danych do badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu). Dodatkowo przeszukano strony wybranych towarzystw naukowych z dziedziny hematologii/ stron konferencyjnych poświęconych dziedzinie hematologii celem identyfikacji nieujętych w bazach informacji medycznej najnowszych streszczeń konferencyjnych prezentujących zaktualizowane wyniki badań eksperymentalnych w leczeniu uprzednio nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej.



Finalnie, w wyniku stwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej badań w zakresie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych chorych, zdecydowano, iż przeprowadzenie porównania pośredniego jest nieuprawnione. Stąd, ostatecznie zdecydowano się na przeprowadzenie zestawienia danych tym samym włączając do analizy obok badania do CLL13/GAIA oraz trzy badania zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury dla wybranych komparatorów tj. jedno badanie dla akalabrutynibu (ELEVATE-TN) oraz dwie próby kliniczne dla ibrutynibu (ALLIANCE, RESONATE-2).

11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [63, 64] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [65].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podając decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [65]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [63, 64].

Po przeanalizowaniu informacji zawartych w polskich wytycznych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, oraz liczba punktów w skali CIR5 ≥ 6) oraz informacji dotyczącej finansowania technologii medycznych stosowanych w leczeniu PBL w Polsce aktualną praktyką kliniczną leczenia PBL u chorych bez obecności chorób współistniejących: jest standardowa immunochemioterapia FCR (u chorych starszych > 65 lat, i/lub nawracającymi infekcjami – schemat BR), ponadto, szczególnie w przypadku chorych z brakiem mutacji IgHV wytyczne rekomendują zastosowanie AKAL i IBR ze względu na fakt, iż leczenie immunochemioterapią w tej grupie chorych jest mniej skuteczne.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tych terapii jako komparatora, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) [11].

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z kryteriami włączenia do badania GATA/CLL13. Zarówno kryteria włączenia do badania GATA/CLL13 jak i kryteria określające populację docelową odnoszą się do populacji dorosłych chorych (wiek ≥ 18 lat), z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), wymagających zastosowania terapii, bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 ≤ 6).

Dawkowanie, sposób podania VEN+OBI określony zapisami PL jest zgodny z dawkowaniem ocenianym w badaniu klinicznym GATA/CLL13. Czas trwania leczenia VEN+OBI jest ściśle określony i wynosi 12 cykli.

Punkty końcowe ocenione w badaniach dla VEN+OBI dla stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych. Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne (PFS, OS) wydają się spełniać kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na redukcji ryzyka progresji i/lub zgonu) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Okres obserwacji w badaniu dla VEN+OBI wydaje się być odpowiedni do oceny większości z analizowanych punktów końcowych w tym również najważniejszego z punktów końcowych tj. przeżycia wolnego od progresji

choroby (PFS). Jedynie w przypadku oceny przeżycia całkowitego (OS) biorąc pod uwagę, bardzo niewielką liczbę zgonów jak również bardzo długie przeżycie bez progresji choroby wydaje się zasadne zweryfikowanie prawidłowości aktualnie obserwowanego trendu w dłuższym okresie obserwacji.

Mając na uwadze powyższe tj. liczebność i charakterystykę badanej populacji, sposób leczenia, długość okresu obserwacji oraz charakter ocenianych punktów końcowych należy spodziewać się, iż wyniki leczenia VEN+ OBI obserwowane w badaniu *GAIA/CLL13* powinny być tożsame z tymi obserwowanymi u chorych leczonych VEN+OBI w ramach programu lekowego.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej/pośredniej badania kliniczne to odpowiednio liczebne, poprawnie zaprojektowane wielośrodkowe prospektywne, badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie otwartym. We wszystkich badaniach randomizacja zastosowana w celu losowego przydziału pacjentów do grup, została przeprowadzona prawidłowo. Świadczy o tym również fakt, iż grupy chorych przydzielonych do poszczególnych ramion w badaniach były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych i klinicznych. We wszystkich identyfikowanych badaniach klinicznych nie zastosowano zaślepienia ze względu na fakt, iż schematy leczenia stosowanego w tej populacji są niejednorodne pod względem ilości leków stosowanych, częstości i sposobu ich podania, stąd trudno byłoby przeprowadzić skuteczną pozorancję. Zatem w ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB-2) ocena ryzyka w tym zakresie szczególnie w przypadku, gdy oceny subiektywnych punktów końcowych (m.in. ocena wystąpienia progresji choroby) dokonywano lokalnie (przez badaczy) ryzyko błędu wynikające z braku zaślepienia wydaje się być wysokie. W większości analizowanych badań ryzyko błędu związane z utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach) oceniono jako niskie, z uwagi na przedstawienie informacji odnośnie do utraty chorych z badania (z podaniem przyczyn utraty). Wyjątek stanowią badania *ALLIANCE* oraz *RESONATE-2* gdzie nie przedstawiono tych danych stąd ryzyko w tym zakresie ocenić należy jako wysokie. Ryzyko błędu wypatrzenia wyników wynikającego ze wybiórczego raportowania danych zostało określone w badaniach jako niskie, gdyż analitycy w większości przypadków nie stwierdzili rozbieżności pomiędzy zakresem mierzonych efektów leczenia (punktów końcowych) pomiędzy założeniami zawartymi w metodycie badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki. Ryzyko wystąpienia innego rodzaju błędu uznano za niskie we włączonych badaniach.

11.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami systematycznymi

W toku wyszukiwania systematycznego nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną wenetoklaku w połączeniu z obinutuzumabem w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (kirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 ≤ 6), ze względu na fakt, iż wyniki jedyne badania oceniającego terapię wnioskowaną w tej populacji – tj. badania *GAIA/CLL13* aktualnie zostały jedynie wybiórczo opublikowane w formie streszczeń konferencyjnych. W związku z powyższym brak jest możliwości przeprowadzenia dyskusji w zakresie wyników uzyskanych w ramach niniejszego przeglądu danych z wynikami innych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

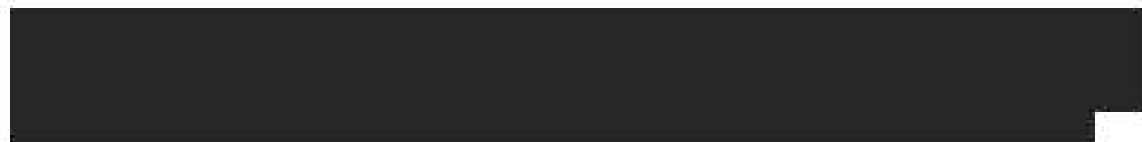
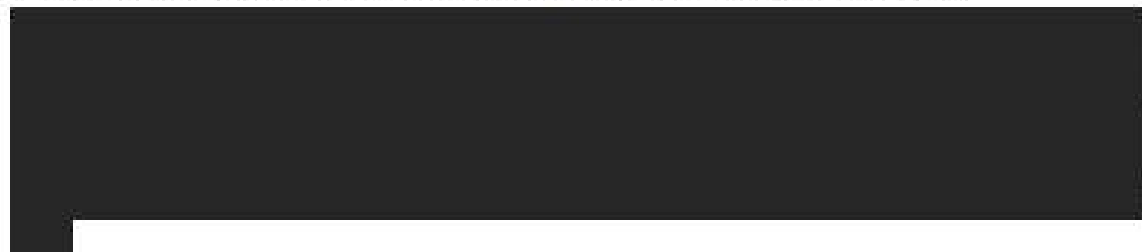
12. WNIOSKI KOŃCOWE

Przewlektą białaczkę limfocytową (PBL) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej – pozalimfatycznych. Podstawą leczenia chorych określanych mianem *fit* tj. chorych bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 S6) w Polsce jest immunochemioterapia, w szczególności schemat FCR, którego zastosowanie związane jest wysoką toksycznością w szczególności w zakresie występowania ciężkiej neutropenii oraz zakażeń.

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2. Lek ten wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BHB w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BHB białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Obecnie terapia VEN+OBI w Polsce finansowana jest w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczoną przewlektą białaczką limfocytową CD20+, spełniających kryteria ogólne wskazane zapisami PL oraz kryteria szczegółowe tj. wyniki parametrów: a) CrCl (klirens kreatyniny): > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub b) liczba punktów wg skali CIR5 > 6 ; pod warunkiem ujemnego wyniku badań na obecność HBsAg i HBeAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBeAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Zatem poszerzenie finansowania terapii VEN+OBI o jej refundację w populacji docelowej będącej przedmiotem niniejszej analizy oznacza dopełnienie możliwości zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji chorych uprzednio nieleczonych z przewlektą białaczką limfocytową.

Celem niniejszej analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclixto® (wenetoklaks, VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) względem następujących komparatorów: standardowej immunochemioterapii tj. schematu FCR oraz schematu BR oraz akalabrutynibu i ibrutynibu w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlektą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIR5 S6).



Podsumowując, finansowanie leczenia skojarzonego składającego się z wenetoklaksu stosowanego w połączeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) zwiększy wachlarz możliwości leczenia w przypadku I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Wprowadzenie leczenia VEN+OBI umożliwi dostęp do skutecznego i określonego w czasie leczenia charakteryzującego się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ma to szczególne znaczenie biorąc pod uwagę, iż zgodnie z polską praktyką kliniczną chorzy określani jako *fit* najczęściej kwalifikowani są do schematów leczenia opartych na fludarabinie, których zastosowanie związane jest z dużym ryzykiem występowania znaczącej toksyczności.

13. ZAŁĄCZNIKI

13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interwencji

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie OVID MEDLINE® (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Venetoclax AND obinutuzumab	133
2.	"Leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[ti] OR chronic lymphocytic leukaemia[ti]	27034
3.	#1 AND #2	141

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2023 r.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez OVID (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Venetoclax AND Obinutuzumab	1040
2.	"chronic lymphatic leukemia/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	36866
3.	#1 AND #2	685

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2023 r.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2022, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to October 12, 2022, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012 (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Venetoclax AND Obinutuzumab	121
2.	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)	1905
3.	#1 AND #2	99

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2023 r.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	„venetoclax AND obinutuzumab”	60

Data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2023 r.

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	„venetoclax AND obinutuzumab”	22

Data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2023 r.

13.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla komparatora-aktualizacja⁴

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid MEDLINE(R) (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"/ OR chroniclymphocyticleukemia.af OR chronic lymphocytic leukaemia.af	27032
2.	venetoclax.rn OR venetoclax.af	2420
3.	acalabrutinib.rn OR acalabrutinib.af	376
4.	ibrutinib.rn OR ibrutinib.af	3415
5.	obinutuzumab.af OR obinutuzumab.rn	833
6.	bendamustine.af OR "bendamustine hydrochloride"/	1730
7.	fludarabine.af OR fludarabine.rn	6521
8.	rituximab.af OR rituximab/	29865
9.	7 AND 8	1129
10.	cyclophosphamide.af OR cyclophosphamide/	75937
11.	7 AND 10	2172
12.	idelalisib.af OR idelalisib.rn	786
13.	randomized controlled trial.pt	586695
14.	random allocation/	106905
15.	random*.ti,ab	1390359
16.	controlled.ti,ab	934091
17.	13 OR 14 OR 15 OR 16	2080571
18.	2 OR 4 OR 5 OR 6 OR 9 OR 11 OR 12	10106
19.	1 AND 18	3545
20.	19 AND 17	379
21.	1 AND 3	194
22.	20 OR 21	552

⁴ Strategie wyszukiwania zawierające wyniki wyszukiwania do czerwca 2021 r. zaprezentowano w Rozdziale 16.16 w dokumencie [10]

23.	limit 22 to dt=20210601-20230216	136
24.	limit 22 to rd=20210601-20230216	314
25.	23 OR 24	314

Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2023 r.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez OVID (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	exp chronic lymphatic leukemia/ or (chronic and lymphocytic and leukaemia).af. or (chronic and lymphocytic and leukemia).af.	60463
2.	exp venetoclax/	8643
3.	exp acalabrutinib/ or acalabrutinib.af.	1637
4.	exp ibrutinib/	10898
5.	exp obinutuzumab/	3821
6.	exp bendamustine/	9000
7.	exp fludarabine/	32901
8.	exp rituximab/	102230
9.	exp cyclophosphamide/	240787
10.	exp idelalisib/	3298
11.	randomized controlled trial/	761977
12.	randomization.hw.	104949
13.	random*.ti,ab.	1907696
14.	controlled.ti,ab.	1207090
15.	7 and 8	8619
16.	7 and 10	606
17.	11 or 12 or 13 or 14	2674773
18.	2 or 4 or 5 or 6 or 10 or 15 or 16	33483
19.	1 and 18	11330
20.	1 and 3	832
21.	17 and 19	1303
22.	20 or 21	2048
23.	limit 22 to dt=20210601-20230216	373
24.	limit 22 to rd=20210601-20230216	382
25.	#23 OR #24	755

Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2023 r.

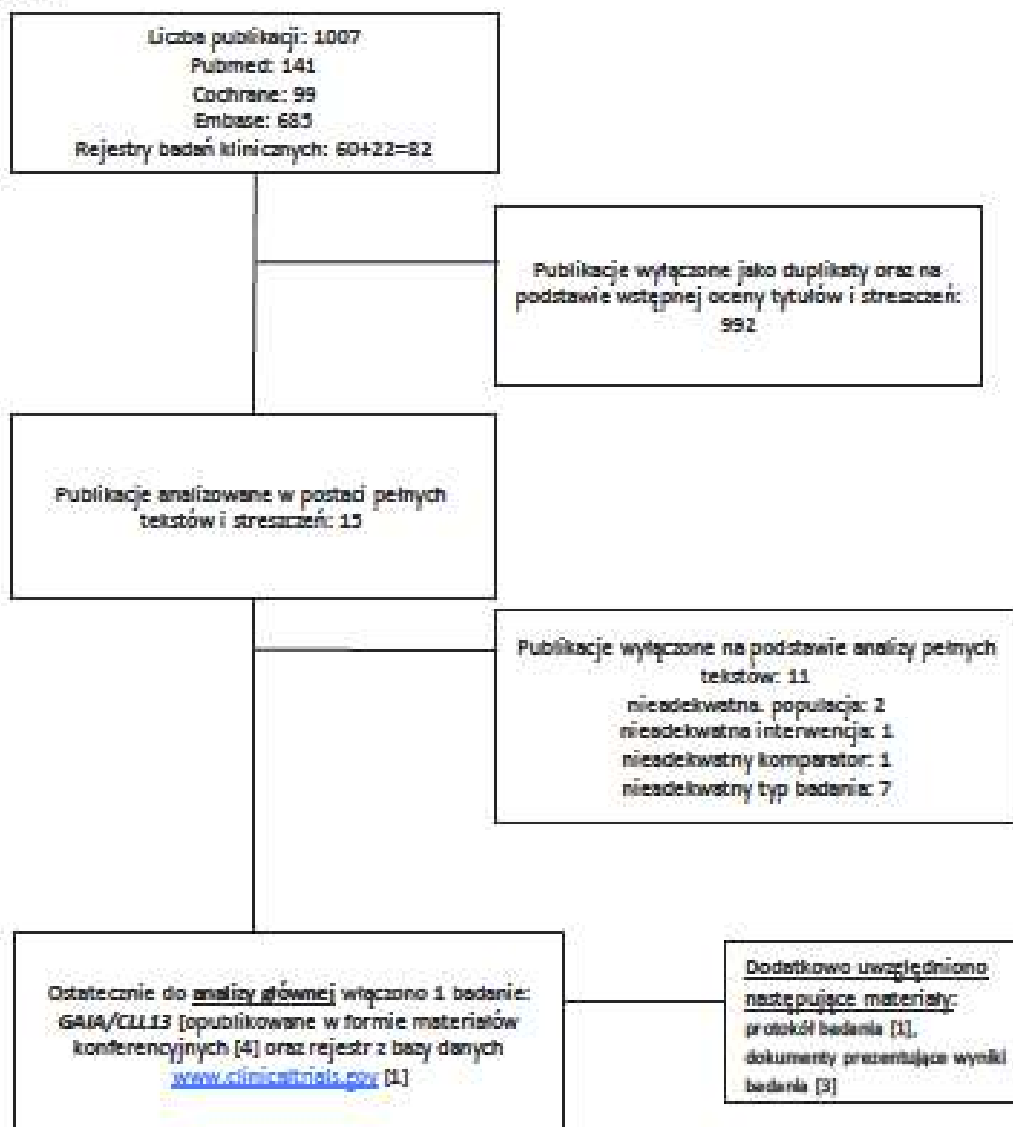
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2022, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to October 12, 2022, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012 (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"/	640
2.	chronic lymphocytic leukemia.af.	1529
3.	chronic lymphocytic leukaemia.af.	343
4.	1 or 2 or 3	1905
5.	Venetoclax.af.	339
6.	Acutebrutinib.af.	161
7.	Ibrutinib.af.	736
8.	Obinutuzumab.af.	475
9.	Bendamustine.af.	872
10.	Fludarsbine.af.	1630
11.	Rituximab.af.	5799
12.	10 and 11	468
13.	Cyclophosphamide.af.	13459
14.	Idelalisib.af.	183
15.	10 and 13	636
16.	5 or 7 or 8 or 9 or 12 or 14 or 15	2926
17.	4 and 16	1064
18.	4 and 6	94
19.	17 OR 18	1073
20.	limit 19 to yr="2021 -Current"	178

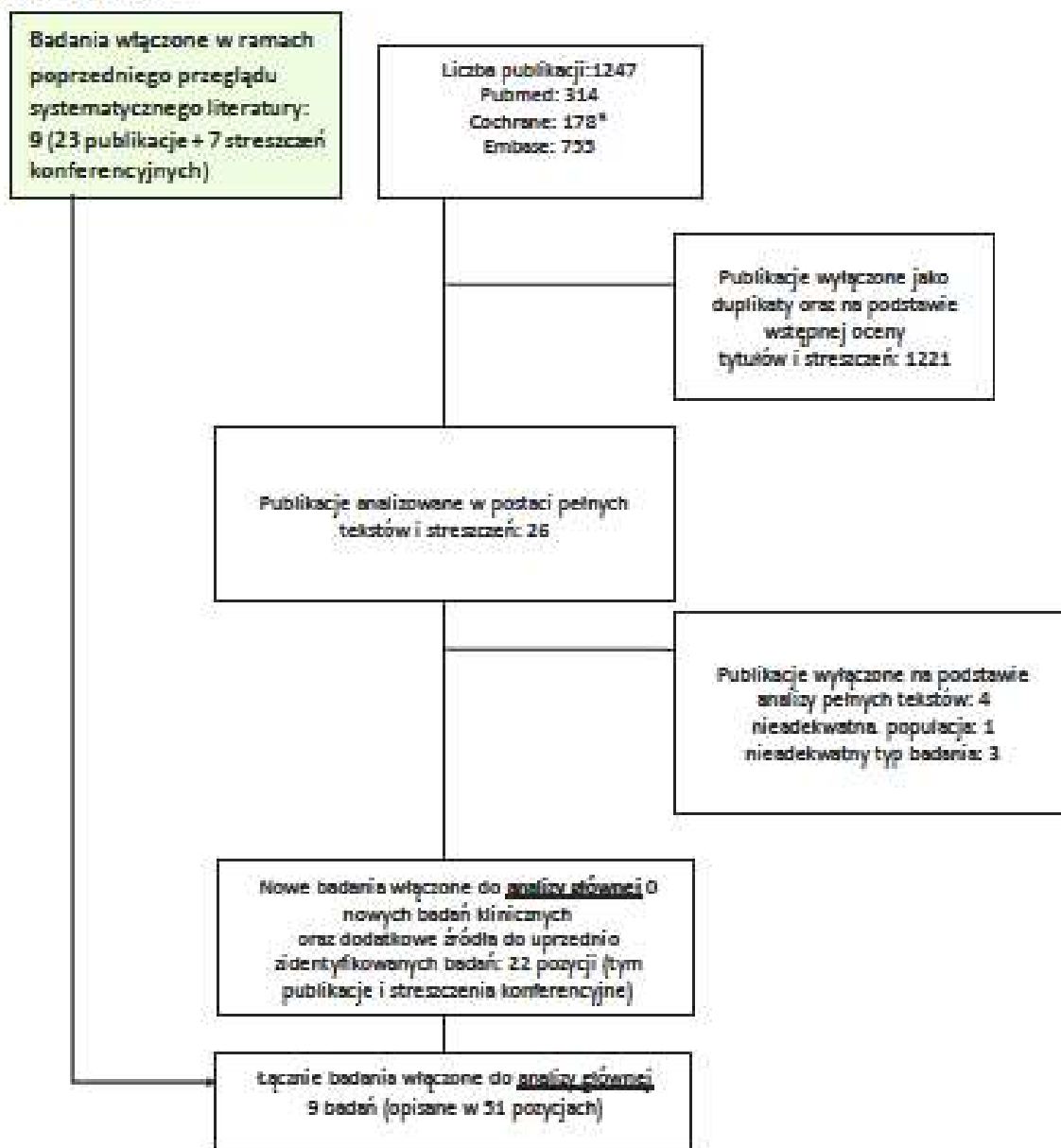
Data ostatniego wyszukiwania: 16.02.2023 r.

13.2. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

Wykres 13. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla interwencji



Wykres 14. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora – uwzględniający wyniki poprzedniego przeglądu (do czerwca 2021 r) oraz wyniki aktualizacji wyszukiwania od dnia 01.06.2021 r



* od 2021 roku

13.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 45. Charakterystyka badania GAIA/CLL13

Badanie GAIA/CLL13	
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny ADMIT	RA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia)
Liczba ośrodków	Okolo 160 ośrodków w Belgii, Danii, Niemczech, Finlandii, Irlandii, Izraelu, Holandii, Szwecji i Szwajcarii
Metodyka	<p>Typ badania Badanie RCT III fazy, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Randomizacja Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych w procesie randomizacji 1:1:1:1 do następujących ramion:</p> <ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks plus obinutuzumab (VEN+OBI), obinutuzumab plus ibrutinib plus wenetoklaks (VEN+OBI+IBR) standardowa immunochemioterapia (SCT), która dzieli się na terapię FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz BR (bendamustyna + rytuksymab), rytuksymab plus wenetoklaks (VEN+R), <p>z podziałem według stadium Bineta, wieku (z punktem odcięcia 65 lat) i regionu (grupa badana)</p> <p>Zaślepienie Open-label</p> <p>Hipoteza badawcza Badanie zaprojektowano w metodyce superiority dla ramienia VEN+OBI+IBR vs SCT dla PFS</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność</p> <p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej we krwi obwodowej (porównanie VEN+OBI vs SCT) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (porównanie VEN+OBI+IBR vs SCT) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w krwi obwodowej (PB, ang. peripheral blood) (porównanie dla wszystkich ramion z wyjątkiem VEN+OBI vs SCT) Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym Przeżycie wolne od progresji choroby (wszystkie inne porównania z wyjątkiem (VEN+OBI+IBR vs SCT) Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) Całkowita odpowiedź na leczenie CR / CRi (ang. complete response / complete response with incomplete recovery of the bone marrow) Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival) Przeżycie całkowite (OS) Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response) u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedzią całkowitą (CR lub CRi) odpowiedzią częściową (PR) Czas do następnej terapii (TTNT) <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rodzaj, częstotliwość, nasilenie i związek z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> zdarzeń niepożądanych (AE) oraz zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AEPI, ang. AE of particular interest) Jakość życia związana ze zdrowiem i zgodność z kwestionariuszami MARS, EORTC QLQ C30 i QLQ-CLL16
Informacja o utracie pacjentów z badania	

Badanie GAIA/CLL13			
Analiza ITT	Populacja ITT jest zdefiniowana jako wszyscy randomizowani pacjenci, niezależnie od tego, czy otrzymali którąkolwiek z badanych terapii, czy nie. Populacja ITT jest wykorzystywana do analizy wszystkich punktów końcowych badania z wyjątkiem bezpieczeństwa. Populacja bezpieczeństwa jest zdefiniowana jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jakiegokolwiek składnika leczenia.		
Źródła finansowania	University of Cologne		
Inne skróty badania	NCT02930031		
Publikacje do badania	Eichhorst 2021 [12], Eichhorst 2022a [13], Von Thuesen 2017 [14], Von Thuesen 2018 [15], materiały nieopublikowane [16-20]		
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowana choroba PBL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami IMCLL 2008 • Wiek: co najmniej 18 lat • Przewidywana długość życia \geq 6 miesięcy • Odpowiednia czynność szpiku kostnego wskazana przez liczbę płytek krwi $>30 \times 10^9/l$ (chyba że można to bezpośrednio przypisać naciekowi PBL do szpiku kostnego, potwierdzonemu biopsją szpiku kostnego) • GFR ≥ 70 ml/min • Prawidłowa czynność wątroby • Negatywne testy serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B • ECOG 0-2 • Zdolność i gotowość do wyrażenia świadomej pisemnej zgody oraz przestrzegania harmonogramu wizyty studyjnej i innych wymagań protokołu 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> • Jakaikolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe PBL (z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami z powodu koniecznej natychmiastowej interwencji) • Transformacja PBL (transformacja Richtera) • Zdekompensowana hemoliza, zdefiniowana jako utrzymujący się spadek hemoglobiny pomimo podania prednizonu lub dożylnych immunoglobulin w celu hemolizy • Wykryta mutacja del(17p) lub TP53 • Każda choroba współistniejąca lub upośledzenie funkcji narządów oceniane za pomocą pojedynczego wskaźnika CIRIS [ang. cumulative illness rating scale] na wynik 4, całkowity wynik CIRIS >6 lub jakikolwiek zagrażające życiu choroba, stan medyczny lub dysfunkcja, która zdaniem badacza mogłaby zagrazić bezpieczeństwu pacjentów lub zakłócić wchłanianie lub metabolizm badanych leków • Niedrożność odpływu moczu • Nowotwory inne niż PBL obecnie wymagające leczenia systemowego, wcześniej nieleczone z zamiarem wyleczenia (chyba że nowotwór złośliwy choroba jest w stabilnej remisji dzięki decyzji leczącego lekarza) lub wykazujących oznaki progresji po leczeniu leczniczym • Niekontrolowana lub aktywna infekcja • Pacjenci ze stwierdzoną infekcją HIV • Konieczność terapii silnymi inhibitorami/induktorami CYP3A4 i CYP3A5 • Terapia przeciwzakrzepowa warfaryną lub fenoprokumonem • Historia udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją • Szczepienie żywymi szczepionkami 28 dni przed rejestracją • Poważna operacja na mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia • Znana nadwrażliwość na jakikolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą jednego z leków stosowanych w badaniu • Kobiety w ciąży i matki karmiące • Niezdolność do czynności prawnych 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji / parametr	VEN + OSI	FCR	BR
Liczebność, n	■	■	■
Wiek, w latach, mediana (IQR)	■	■	■
Liczba pacjentów w wieku \geq 65 lat, n (%)	■	■	■

Badanie GALL/CLL13			
Liczba pacjentów w wieku < 65 lat, n (%)			
Liczba kobiet, n (%)			
Rai, n (%)	0		
	I		
	II		
	III		
	IV		
ECOG, n (%)	0		
	> 0		
CIRS	Mediana (IQR)		
Wynik CIRS	≤ 1		
	> 1		
Klirens kreatyniny, mediana (IQR)			
Klirens kreatyniny, n (%)	< 30		
	< 70		
	≥ 70		
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Delecja 17p		
	Delecja 11q		
	Trisomia 12		
	Delecja 13q		
	Niezmutowany IgHV		
	Zmutowany IgHV		
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	VEN + OBI	FCR	BR
	<p>Leczenie składa się z 12 cykli, z których każdy trwa dokładnie 28 dni. W pierwszym cyklu obinutuzumab podaje się dożylnie w dniach 1 (i 2), 8 i 15 oraz w 1 dniu cykli 2-6.</p> <p>Dawkowanie OBI:</p> <p>Cykl 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzień 1: 100 mg • Dzień 1 (lub 2): 500 mg • Dzień 8: 1000 mg • Dzień 15: 1000 mg <p>Cykle 2-6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzień 1: 1000 mg <p>Pierwszy wlew obinutuzumabu można podać w pełnej dawce (1000 mg) w 1. dniu pierwszego cyklu, jeśli wlew dawki testowej 100 mg jest dobrze tolerowany przez pacjenta. Alternatywnie, jeśli pierwsza infuzja 100 mg w 1. dniu</p>	<p>Pacjenci w wieku ≤ 63 lat otrzymają 6 cykli fludarabiny, cyklofosfamid i rytuksymabu, każdy cykl trwający 28 dni.</p> <p>Fludarabina podawana dożylnie w dniach 1-3 (cykl 1-6) w dawce 25 mg/m². Cyklofosfamid i.v. zostanie podany w dniach 1-3 (cykl 1-6) w dawce 250 mg/m² p.c.. Rytuksymab podawany dożylnie przed zastosowaniem chemioterapii</p>	<p>Pacjenci > 63 lat otrzymają 6 cykli bendamustyny i rytuksymabu, każdy cykl trwający 28 dni.</p> <p>Bendamustyna podawana w dniach 1 i 2 (cykl 1-6) w dawce 90 mg/m². Rytuksymab podawany dożylnie przed zastosowaniem chemioterapii w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz w dawce 300 mg/m² w cyklach 2-6 i</p>

Badanie GALL/CLL13			
	nie jest dobrze tolerowana, pozostałe 900 mg pierwszej dawki należy podać w 2. dniu. Ciągłe codzienne podawanie wenetoklaksu z powolnym zwiększaniem dawki rozpoczyna się w 22. dniu cyklu jeden.	w dawce 375 mg/m ² w pierwszym cyklu oraz w dawce 500 mg/m ² w cyklach 2-6.	premedykacją wg wskazań klinicznych
	Dawkowanie VEN: Cykl 1: • Dni 22-28: 20 mg (2 tabl. po 10 mg) Cykl 2: • Dni 1-7: 30 mg (1 tabl. po 30 mg) • Dni 8-14: 100 mg (1 tabl. po 100 mg) • Dni 15-21: 200 mg (2 tabl. po 100 mg) • Dni 22-28: 400 mg (4 tabl. po 100 mg) Cykle 3-12: • Dni 1-28: 400 mg (4 tabl. po 100 mg)		
Sposób podawania leku	VEN: doustnie OBI: dożylnie	Dożylnie	Dożylnie
Okres leczenia	12 cykli po 28 dni	6 cykli po 28 dni	6 cykli po 28 dni
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (uMRD) – krew obwodowa	Odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem MRD w 15. miesiącu w oparciu o populację ITT (= liczba pacjentów z ujemnym wynikiem MRD podzielona przez liczbę populacji ITT). Negatywny wynik MRD definiuje się jako <1 komórka CLL spośród 10 000 analizowanych leukocytów [0,01%], tj. <10 ⁻⁴ . Pomiar MRD przeprowadzono centralnie za pomocą cytometrii przepływowej w laboratorium GCLLSG w Kolonii. Zgodnie z zasadą ITT, wszyscy pacjenci bez żadnej próbki MRD we krwi obwodowej w 15. miesiącu zostaną zatrzymani i oznaczeni jako „niepodlegający ocenie” w analizie. Wskaźnik uMRD dla VEN+OBI i SCIT zostanie porównany za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela. Odsetki i 97,5% przedziały ufności zostaną podane dla każdej grupy badania	• n (%) [97,5% CI]	
PFS [VEN+OBI +IBR vs SCIT]	Pierwszorządowy punkt końcowy zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji lub nawrotu (określony przy użyciu standardowych wytycznych iwCLL [2008]) lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. W przypadku pacjentów, u których nie doszło do progresji, nawrotu lub zgonu w czasie analizy, PFS zostanie oceniany w dniu ostatniej oceny guza	• Mediana PFS (95% CI) [miesiące] • HR (95% CI)	
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (uMRD) – szpik kostny	uMRD mierzone w szpiku kostnym podczas ostatecznej oceny (2 miesiąc po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia)	• n (%) [97,5% CI]	

Badanie GAIA/CLL13		
ORR	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) [mierzony w miesiącach 3, 9, 12, 15] zgodnie z kryteriami iwCLL z 2008 roku	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
OS	Całkowite przeżycie definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, którzy jeszcze nie zmarli w momencie analizy, zostaną oceniani w czasie ostatniej obserwacji, w której uznano, że żyją	<ul style="list-style-type: none"> Mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
EPS	EPS mierzony od daty randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji lub nawrotu (określonego przy użyciu wytycznych iwCLL [2008]), śmierci z dowolnej przyczyny lub rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwbiałaczkowego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Przyjęte wskazania do rozpoczęcia leczenia oparte są na zaktualizowanych kryteriach iwCLL. Pacjenci, dla których w czasie analizy nie zostało zidentyfikowane żadne udokumentowane zdarzenie EPS, zostaną oceniani w czasie ostatniej obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana (95% CI) [miesiące] HR (97,5% CI)
DOR	Mierzona od daty pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do pierwszego wystąpienia progresji lub nawrotu (określonego przy użyciu standardowych wytycznych iwCLL [2008]) lub śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Pacjenci, dla których w momencie analizy nie jest dostępne żadne udokumentowane zdarzenie dotyczące czasu trwania odpowiedzi, zostaną oceniani w czasie ostatniej obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana (95% CI) [miesiące] HR (97,5% CI)
TTNT	TTNT mierzone od daty randomizacji do daty pierwszego leczenia przeciwbiałaczkowego. Pacjenci, u których nie udokumentowano dalszego leczenia przeciwbiałaczkowego, zostaną oceniani w czasie ostatniej obserwacji, w przypadku której uznano, że nie są poddawani dalszemu leczeniu. Ponadto szczegółowe informacje dotyczące pierwszego leczenia przeciwbiałaczkowego (w tym opis i udokumentowana odpowiedź), jak również odstęp między dniem ostatniej dawki badanego leku a rozpoczęciem pierwszego leczenia przeciwbiałaczkowego zostaną podane według ramienia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
Bezpieczeństwo	<p>Parametry bezpieczeństwa obejmują ekspozycję na leczenie, zdarzenia niepożądane (w tym zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu) i przypadki zgonów. Analiza parametrów bezpieczeństwa przeprowadzona na populacji bezpieczeństwa z pacjentami pogrupowanymi zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.</p> <p>Zdarzenia niepożądane (AE) sklasyfikowane przy użyciu systemu klasyfikacji Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). AE będą zgłaszane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (SOC) i preferowanym terminem. Nasilenie AE zostanie ocenione zgodnie z ostatnio zaktualizowaną wersją 4 NCI CTCAE.</p> <p>Dodatkowo oceniano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AEPI, ang. AEs of special interest), które obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B Infekcje (dowolnego stopnia) 	<ul style="list-style-type: none"> n (%)

Badanie GATA/CLL13	
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia kardjologiczne Neutropenia o późnym początku co najmniej 3 stopnia Powikłania autoimmunologiczne Wtórnie nowotwory pierwotne / transformację Richtera

Tabela 46. Charakterystyka badania ALLIANCE

Badanie ALLIANCE	
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysokie ryzyko błędów (wynikające z racji braku zasłepienia oraz braku danych o przeżyciu pacjentów)
Liczba ośrodków	219 (USA i Kanada)
Metodyka	Typ badania RCT, III fazy, bez zasłepienia
	Randomizacja Pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1:1:1, do grup otrzymujących bendamustynę z rytuksymabem, ibrutynib lub ibrutynib z rytuksymabem. Zastosowano metodę dynamicznej randomizacji, ze stratyfikacją według czynników ryzyka PBL.
	Zasłepienie Open-label
	Hipoteza badawcza Badanie zaprojektowano w metodyce superiority dla ramion ibrutynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do leczenia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem oraz w metodyce superiority dla ramienia IBR + R w porównaniu do R.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> Całkowite przeżycie (OS) Odpowiedź na leczenie Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego o szczególnym znaczeniu
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie podano informacji o pacjentach, którzy przegrali leczenie
Analiza ITT	Analiza ITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji
Źródła finansowania	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmaciatics (oddział firmy Abbvie)
Inne skronimy badania	NCT01886872
Publikacje do badania	Woyach 2018 [1], Ahn 2021a [2], Ruppert 2020a [4], Ruppert 2021 [3], Woyach 2021a [5]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 65 lat Nielечzona, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL Średnie lub wysokie ryzyko według klasyfikacji Rai Wynik \leq 2 w skali ECOG 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Niedozwolone wcześniejsze leczenie CLL z wyjątkiem sterydów polisterynych lub leczenia autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub sterydami Leczenie rytuksymabem i/lub kortykosteroidami w przypadku autoimmunologicznych komplikacji PBL muszą być zakończone \leq 4 tygodnie przed randomizacją Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B Pacjenci z aktywną ogólnoustrojową antykoagulacją Pacjenci z aktywną chorobą współistniejącą 	

Badanie ALLIANCE			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zespołem Richtera lub białaczką prolimfocytową • Konieczność leczenia prednizonem lub jego odpowiednikiem – kortykosteroidem • Konieczność leczenia antybiotykami dożylnymi • Konieczność leczenia inhibitorem/induktorem cytochromu P450-3A • Pacjenci z alergią na mannitol lub pacjenci ze znaczącą nadwrażliwością na rytuksymab • Pacjenci leczeni chirurgicznie (operacyjnie) 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji / parametr	BR	IBR	IBR + R
Liczebność, N	183	182	182
Wiek, w latach, mediana (zakres)	70 (63-86)	71 (63-89)	71 (63-86)
Liczba mężczyzn, n (%)	119 (65)	123 (68)	123 (69)
Stadium wysokiego ryzyka według kategoryzacji Rai, n (%)	99 (34)	99 (34)	98 (34)
ECOG PS, n (%)	0	98 (34)	87 (48)
	1	73 (41)	90 (49)
	2	10 (3)	5 (3)
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n/N (%)	Delecja chromosomu 17p13-1	14/181 (8)	9/181 (5)
	Delecja chromosomu 11q22-3	33/181 (18)	35/181 (19)
	Delecja chromosomu 13q14-3	63/181 (36)	63/181 (36)
	Trisomia 12	40/181 (22)	40/181 (22)
	Niezmutowany gen <i>IGHV</i>	71/123 (38)	77/122 (63)
	Mutacja genu <i>TP53</i>	16/174 (9)	13/168 (9)
	Złożony kariotyp	44/166 (27)	39/163 (24)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	BR	IBR	IBR + R
	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna 90 mg/m² dziennie, dożylnie w ciągu pierwszych 2 dni każdego cyklu (dopuszczono dawkę 70 mg w pierwszym cyklu, przy zgodzie lekarza) • Rytuksymab 373 mg/m² dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib 420 mg / dzień 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutynib 420 mg/dzień • Rytuksymab 30 mg/m² dożylnie 1 dnia 2 cyklu, 323 mg/m² dożylnie w dniu 2 cyklu 2, a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu, od 3 do 6)
Sposób podawania leku	dożylnie	doustnie	Dożylnie
Okres leczenia	Podawane w 28-dniowych cyklach, przy czym: <ul style="list-style-type: none"> • IBR – do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieskceptowalnej toksyczności • BR – podawane przez sześć 28-dniowych cykli leczenia • IBR + R – podawane przez sześć 28-dniowych cykli leczenia Dopuszczono modyfikowanie dawkowania w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	

Badanie ALLIANCE		
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej wg kryteriów iwCLL lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PFS (95% CI) (%) • HR (95% CI)
OS	Oszacowany procent pacjentów, którzy przeżyli	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów (95% CI) (%)
Ocena odpowiedzi na leczenie	Oceny odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi dokonano za pomocą kryteriów iwCLL z 2008 roku	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane 3, 4 oraz 5 stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Wyniki badania		
Mediana okresu obserwacji: 38,8 miesiący, wyniki IBR vs BR [Woyach 2018]		Mediana okresu obserwacji 55 miesięcy [Woyach 2021a]
PFS: mediana: n.o. vs 43 (38-n.o.) m-ca, wartość HR = 0,39 (0,26; 0,58)		
24-month PFS: 87% vs 74%		
OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR: b.d.		
24-month OS: 90% vs 95%, p = 0,63		
ORR _{iv} : 93% vs 81%		
CR: 7% vs 26%		
PR: b.d.		
SD: b.d.		
PD: b.d.		
DOR: b.d.		
uMRD: 1% vs 8%		
TTNT: b.d.		
Zgony: 13 (7%) vs 2 (1%)		
TEAE ogółem: b.d.		
AE ≥3 stopnia: b.d.		
AE prowadzące do przerwania leczenia: b.d.		
SAE ogółem: b.d.		
Hematologiczne AE 3 stopnia: 39 (33%) vs 62 (33%)		
Hematologiczne AE 4 stopnia: 13 (8%) vs 43 (26%)		
Anemia 3 stopnia: 20 (11%) vs 22 (12%)		
Anemia 4 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)		
Spadek ilości neutrofilii 3 stopnia: 15 (8%) vs 39 (22%)		
Spadek ilości neutrofilii 4 stopnia: 12 (7%) vs 32 (18%)		
Spadek ilości płytek krwi 3 stopnia: 9 (5%) vs 16 (9%)		
Spadek ilości płytek krwi 4 stopnia: 3 (2%) vs 10 (6%)		
Inne niż hematologiczne AE 3 stopnia: 97 (34%) vs 76 (43%)		
Inne niż hematologiczne AE 4 stopnia: 12 (7%) vs 32 (18%)		
Inne niż hematologiczne AE 5 stopnia: 24 (13%) vs 15 (9%)		
Krwawienia 3 stopnia: 2 (1%) vs 0 (0%)		
Krwawienia 4 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)		
Krwawienia 5 stopnia: 0 (0%) vs 0 (0%)		
Infekcje 3 stopnia: 29 (16%) vs 17 (10%)		
Infekcje 4 stopnia: 6 (3%) vs 6 (3%)		
Infekcje 5 stopnia: 2 (1%) vs 3 (2%)		
Gorączka neutropeniczna 3 stopnia: 3 (2%) vs 13 (7%)		
Migotanie przedsionków 3 stopnia: 15 (8%) vs 3 (3%)		
Migotanie przedsionków 4 stopnia: 2 (1%) vs 0 (0%)		
Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia: 33 (25%) vs 24 (12%)		
Nadciśnienie tętnicze 4 stopnia: 0 (0%) vs 1 (1%)		
Wtórne, pierwotne nowotwory złośliwe 3 stopnia: 3 (3%) vs 6 (3%)		
Wtórne, pierwotne nowotwory złośliwe 4 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)		
Wtórne, pierwotne nowotwory złośliwe 5 stopnia: 4 (2%) vs 1 (1%)		
PFS _{iv} : mediana: n.o. vs 44 m-ca, wartość HR = 0,36 (0,26; 0,52), p <0,0001		
48-month PFS: 76% vs 47%		
OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR: b.d. p=0,49		
48-month OS: 83% vs 84%		
ORR _{iv} : b.d.		
CR: b.d.		
PR: b.d.		
SD: b.d.		
PD: b.d.		
uMRD: b.d.		
TTNT: b.d.		
Zgony: b.d.		

Badanie ALLIANCE

Zgon (o nieznanej, niewyjaśnionej przyczynie) 5 stopnia: 7 (4%) vs 2 (1%)

Infekcje w obrębie jamy brzusznej 3 stopnia: 2 (1%) vs 0 (0%)

Inne infekcje i infestacje 3 stopnia: 14 (8%) vs 8 (5%)

Infekcje układu oddechowego 3 stopnia: 11 (6%) vs 14 (8%)

Infekcje układu oddechowego 5 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)

Infekcje w obrębie OUN 3 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)

Infekcje w obrębie OUN 4 stopnia: 1 (1%) vs 0 (0%)

Infekcje w obrębie OUN 5 stopnia: 0 (0%) vs 1 (1%)

Sepsa 4 stopnia: 3 (3%) vs 6 (3%)

Sepsa 5 stopnia: 1 (1%) vs 2 (1%)

Infekcje układu moczowego 3 stopnia: 4 (2%) vs 3 (2%)

Uwagi: nie przedstawiono danych dotyczących poszczególnych AE występujących podczas I leczenia, AE, które wystąpiły do 30 dni po zakończeniu I leczenia, poszczególnych AE, które wystąpiły po cross-over jak również wyników analiz w podgrupach, analiz post-hoc etc.

n.o. nie osiągnięta, b.d.: brak danych

Tabela 47. Charakterystyka badania CLL10

Badanie CLL10		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny ACTM1T	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia)	
Liczba ośrodków	138 (3 krajów)	
Metodyka	Typ badania	Badanie randomizowane III fazy, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą
	Randomizacja	Kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej. Randomizacja została zrównoważona przez zastosowanie losowo permutowanych bloków o rozmiarze bloku wynoszącym osiem i została skategoryzowana zgodnie z krajem uczestniczącym i etapem Bineta na etapie przedterapeutycznym (A vs B vs C). Przydzieloną grupę leczoną przekazano do centralnego biura badawczego Garman CLL Study Group, a wynik badania przesiewowego wraz z potwierdzeniem randomizacji pacjentów i przydziału do leczenia przesłano za pośrednictwem centralnego biura badawczego Garman CLL Study Group do badaczy. Badacze i pacjenci nie byli zamaskowani do przydziału leczenia
	Zaślepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce non-inferiority
	Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Przedowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (w ocenie lokalnej badaczy, nie zatwierdzone przez niezależną komisję) <p>II-tygodniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej • Czas do następnej terapii • Czas trwania remisji • Ocena jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 • Bezpieczeństwo
Informacja o utracie pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> • FCR: 6 pacjentów przerwało leczenie, 30 pacjentów zmarło • BR: 9 pacjentów przerwało leczenie, 29 pacjentów zmarło 	
Analiza ITT	Analiza ITT obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów. Analizy bezpieczeństwa ograniczono do pacjentów z populacją, która miała zamiar leczyć, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jednego składnika badanego leczenia	

Badanie CL110			
Źródła finansowania	Roche, Mundipharma		
Inne akronimy badania	NCT00768522		
Publikacje do badania	Eichhorst 2016 [10], Kutsch 2020 [11]		
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Brak wcześniejszego leczenia PBL • Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową • Stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta C lub potwierdzenie aktywnej choroby wymagającej leczenia • Wynik oceny obciążenia chorobą w skali CIRS: maksymalnie 6 punktów • Klirens kreatyniny przynajmniej 70 ml/min • Stopień sprawności według ECOG 0-2 			
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z delecją 17p stwierdzoną w analizie FISH • Upośledzenie czynności nerek inne niż wynikające z masy guza w brzusznych węzłach chłonnych • Wynik oceny obciążenia chorobą CIRS < 6 punktów • Wcześniejsze leczenie PBL (z wyjątkiem stosowania sterydów) • Zespół Richtera • Inny aktywny nowotwór wymagający leczenia 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji / parametr	FCR	BR	
Liczoność, N	284	280	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	62,1 (33,0-67,0)	61,0 (34,0-69,0)	
Wiek > 65 lat, n (%)	86 (30)	108 (39)	
Wiek > 70 lat, n (%)	28 (10)	31 (11)	
Liczba mężczyzn, n (%)	201 (71)	207 (74)	
Stadium wg. Rai, n/N (%)	0	7/221 (3)	11/224 (5)
	I	29/221 (13)	32/224 (14)
	II	86/221 (39)	84/224 (37)
	III	44/221 (20)	34/224 (15)
	IV	33/221 (15)	63/224 (28)
CIRS, mediana (zakres)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (0-3,0)	
Klirens kreatyniny, mediana (zakres)	0	180/281 (64)	177/276 (64)
	1	93/281 (34)	98/276 (36)
	2	6/281 (2)	1/276 (< 1)
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Delecja chromosomu 13q14-3	133 (33)	147 (33)
	Delecja chromosomu 11q22-3	68 (24)	63 (23)
	Delecja chromosomu 13q14-3	133 (33)	147 (33)
	Niezmutowany gen <i>IGHV</i>	132/273 (33)	183/270 (68)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	FCR	BR	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fludarsbina 25 mg/m² dziennie • Bendamustyna 90 mg/m² 		

Badanie CLL10		
	<p>w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid 250 mg/m² dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu • Rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu) 	<p>dziennie, dożylnie w ciągu pierwszych 2 dni każdego cyklu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu)
Sposób podawania leku	Dożylnie	Dożylnie
Okres leczenia	Sześć 28-dniowych cykli leczenia	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS	PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) (miesiące) • HR (95% CI)

OS	Całkowite przeżycie (OS) zdefiniowano jako czas między randomizacją a datą zgonu z dowolnej przyczyny.	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące] • HR (95% CI)
ORR	ORR definiowano jako liczbę chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową)	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej	Negatywizację minimalnej choroby resztkowej oceniano w szpiku kostnym podczas ostatecznej ponownej oceny zaplanowanej dla wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję kliniczną podczas wstępnej oceny odpowiedzi. W przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią kliniczną w końcowej ponownej ocenie wykonano analizę statusu minimalnej choroby resztkowej we krwi obwodowej po 12 i 18 miesiącach od ostatecznej ponownej oceny	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Bezpieczeństwo	Analiza bezpieczeństwa obejmowała AE ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)

Tabela 48. Charakterystyka badania CLL11

Badanie CLL11		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMIt	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia)	
Liczba ośrodków	189 (w 26 krajach)	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
	Randomizacja	Zakwalifikowanych pacjentów włączono i losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapeutycznych w stosunku 1:2:2: chlorambucyl w monoterapii, obinutuzumab plus chlorambucyl lub rytuksymab plus chlorambucyl. Grupę z samym chlorambucylem zamknięto na podstawie wcześniej zdefiniowanych kryteriów, a randomizację do dwóch grup przedwciel przeprowadzono na zasadzie 1:1. Randomizację podzielono ze stratyfikacją z regionem geograficznym i stopniem choroby według skali Bineta
	Zaślepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Hipoteza wyższości (superiority) terapii obinutuzumabem i chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem (1. etap badania) i nad rytuksymabem i chlorambucylem (2. etap badania) we wpływie na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC) • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) • Czas do następnej terapii • Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie według kryteriów iwCLL • Ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30 • Ocena bezpieczeństwa 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	CHLO+OBI: Przerwanie leczenia u 67 (20%) CHLO+R: Przerwanie leczenia u 43 (13%)	
Analiza ITT	Populacja ITT obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku	
Źródła finansowania	Hoffmann-La Roche	

Badanie CLL11			
Inne skrócone badania	NCT01010061		
Publikacje do badania	Goedle 2014 [12], Goedle 2015 [13], Goedle 2018a [14]		
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z PBL z ekspresją antygenu CD20 (CLL CD20+), potwierdzona według kryteriów iwCLL, którzy nie przebyli wcześniej leczenia • Choroba objawowa lub w stopniu zaawansowania C w klasyfikacji Bineta, wymagająca rozpoczęcia terapii • Istotne kliniczne choroby współistniejące – całkowity wyniki w skali CRP > 6 punktów lub klirens kreatyniny 30–69 ml/min, oszacowany za pomocą formuły Cockcroft-Gaulta • Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,3 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ (dopuszczano mniejsze wartości obu parametrów pod warunkiem, że cytopenia była spowodowana chorobą współistniejącą i u chorego nie występowały inne zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. zespół mielodysplastyczny, hipoplazja szpiku kostnego) • Wiek ≥ 18 lat • Oczekiwana długość życia > 6 miesięcy 			
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy przebyli wcześniej terapię PBL • Pacjenci z transformacją Richtera • Przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie ≤ 28 dni przed randomizacją • Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anty-HBV i anty-HCV (dopuszczano udział chorych z przeciwciałami przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV, pod warunkiem niewykrywalnego stężenia RNA wirusa) • Stadium remisji bez leczenia przez ≥ 2 lata przed włączeniem • Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze wymagające leczenia systemowego • Potwierdzone zakażenie HIV-1 lub wirusem ludzkiej białki T-komórkowej typu 1 • Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonaalne; potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na humanizowane przeciwciała monoklonaalne (murine products) • Nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakikolwiek inny składnik leku 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów^a			
Cecha populacji / parametr	CHL0+0B1	CHL0+R	
Liczoność, N	333	330	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	74 (39–89)	73 (40–90)	
Liczba mężczyzn, n (%)	203 (61)	204 (62)	
Mediana wyniku skali CRP [pkt]	8 (0–22)	8 (0–18)	
Klirens kreatyniny ml/min, mediana	62,3	62,6	
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n/N (%)	Delecja chromosomu 17p13-1	22/293 (7)	20/287 (7)
	Nieczmutowany gen IgHV	188/303 (62)	182/298 (61)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	CHL0+0B1	CHL0+R	
	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl doustnie 0,3 mg/kg mc. (w dawce równej medianie dawki w badaniach potwierdzających nie mniejszą skuteczność (non-intentional) chlorambucylu w porównaniu z fludaresbiną u chorych z PBL) • Obinutuzumab doustnie 1000 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl doustnie 0,3 mg/kg mc. (w dawce równej medianie dawki w badaniach potwierdzających nie mniejszą skuteczność (non-intentional) chlorambucylu w porównaniu z fludaresbiną u chorych z PBL) • Rytuksymab 373 mg/m² doustnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu) 	
Sposób podawania leku	• CHL0: Doustnie	• CHL0: Doustnie	

Badanie CLL11		
	• OBI: Dożylnie	• R: Dożylnie
Okres leczenia	Okres leczenia: 6 cykli 28-dniowych	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS	PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny. Oceniano przez badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy) i niezależną komisję (drugorzędowy punkt końcowy)	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące] • HR (95% CI)
OS	Całkowite przeżycie (OS) zdefiniowano jako czas między randomizacją a datą zgonu z dowolnej przyczyny.	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące] • HR (95% CI)
EF5	Czas przeżycia wolny od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą progresji/nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii przeciwbiałaczkowej	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące]
DOR	Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszej rejestracji odpowiedzi (całkowitej odpowiedzi [CR] lub częściowej odpowiedzi [PR]) do daty progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Odpowiedź oceniano zgodnie z wytycznymi iwCLL	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące]
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej	Odsetek chorych z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej na koniec leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
TTNT	Czas do następnej terapii zdefiniowano jako czas między datą randomizacji a datą pierwszego ponownego leczenia lub nowej terapii przeciwbiałaczkowej	<ul style="list-style-type: none"> • mediana (95% CI) [miesiące]
ORR	Najlepsza ogólna odpowiedź według wytycznych iwCLL została zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub częściową odpowiedzią guzową	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)
Bezpieczeństwo	Raportowano zdarzenia niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • n (%)

Tabela 49. Charakterystyka badania ELEVATE-TN

Badanie ELEVATE-TN		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTM/T	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia)	
Liczba ośrodków	142 ośrodki w 18 krajach (w tym 9 w Polsce)	
Metodyka	Typ badania	Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) za pośrednictwem scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych i internetowych do trzech ramię badania: skalsabrutynibu w monoterapii, skalsabrutynibu z obinutuzumabem lub obinutuzumabu z doustnym chlorambucylem
	Zaślepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce superiority dla skalsabrutynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność</u>	

Badanie ELEVA IE-TN	
	<p>Przędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS oceniane przez badacza wskaznik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate) całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. complete response) całkowita odpowiedź z niekompletną odbudową szpiku obecność guzków limfocytarnych w szpiku (ang. nodular partial response) lub częściowa odpowiedź (PR, ang. partial response) stabilna choroba (SD, ang. stable disease) progresja choroby (DP, ang. disease progression) czas do następnej terapii (TTNT, ang. time to next treatment) odsetek chorych z negatywną minimalną chorobą resztkową poprawa objawów związanych z chorobą punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, ang. patient-reported outcomes) utrzymująca się poprawa hematologiczna oraz zużycie zasobów medycznych całkowite przeżycie (OS, ang. overall survival) <p>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, badania laboratoryjne</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> AKAL: 36 pacjentów przerwało wcześniej terapię, czego 3 osoby zmarły OBHCHLO: 32 pacjentów przerwało wcześniej terapię, jedna osoba zmarła
Analiza ITT	Skuteczność analizowana w populacji ITT zgodnie z losowo przydzieloną grupą leczoną. Bezpieczeństwo zostało przeanalizowane u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dowolnego badanego leku
Źródło finansowania	Acerta Pharma
Inne skronimy badania	NCT02473681
Publikacje do badania	Sharma 2019a [16], Sharma 2020 [15], Sharma 2021a [17], Sharma 2021(1)a [18], Walker 2021a [19], Martens 2021a [20], Sharma 2021(2)a [21], Sharma 2022 [22], Sharma 2021(3)a [23], Sharma 2021(4)a [24], Marten 2022a [25], Martens 2022(1)a [26], Sharma 2022a [27], Sharma 2022(1)a [28]
Kryteria włączenia (najważniejsze)	
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nielечzoną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iwCLL Wiek powyżej 63 lat lub między 18, a 63 rokiem życia, u których dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowane jako: 1) klinens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub 2) wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS Wynik ≤ 2 w skali ECOG Pacjenci z odpowiednią czynnością hematologiczną, wątroby i nerek Stan zdrowia umożliwiający otrzymanie jakiegokolwiek leczenia ambulatoryjnego, diagnostyki laboratoryjnej oraz oceny radiologicznej Świadome zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych 	
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)	
<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe PBL (z pominięciem radioterapii) Przebieg dużego zabiegu chirurgicznego na 4 tygodnie od przyjęcia pierwszej dawki leku Rozpoznany chłoniak DLN Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera Rozpoznany chłoniak DLN Rozpoznana niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemoityczna lub idopetyczna płamica mero-phytikowa Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku (z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak steryd wziewny stosowany w leczeniu astmy, 	

Badanie ELEVA IE-7N

- miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanej interwencji)
- Rozpoznany nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworów złośliwych leczonych z zamiarem wyleczenia, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego, leczony czerniak soczewicowaty, odpowiednio kontrolowany niemelanomacyjny rak skóry, leczony rak szyjki macicy *in situ* bez obecnych objawów choroby)
- Znacząca choroba układu krążenia
- Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna
- Zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C
- Przejmowanie szczepień żywymi, stenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
- Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej
- Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A
- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją
- Cięża lub karmienie piersią
- Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub zagrazić badaniu
- Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym

Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji / parametr	AKAL	CHLO+OBI	
Liczba, N	179	177	
Wiek, w latach, mediana (IQR)	70,0 (66,0; 73,0)	71,0 (67,0; 76,0)	
Liczba pacjentów w wieku ≥ 75 lat, n (%)	30 (27,9%)	32 (29,4%)	
Liczba pacjentów w wieku ≥ 65 lat, n (%)	131 (84,4%)	133 (86,4%)	
Liczba pacjentów w wieku < 65 lat, n (%)	28 (15,6%)	24 (13,6%)	
Klirens kreatyniny, n (%)	30–69 mL/min	4 (2,2%)	7 (4,0%)
	<60 mL/min	48 (26,8%)	36 (31,6%)
CIRS-G >6, n (%)	21 (11,7%)	13 (8,3%)	
Liczba kobiet, n (%)	68 (38,0%)	71 (40,1%)	
ECOG PS, n (%)	0-1	163 (92,2%)	167 (94,4%)
	2	14 (7,8%)	10 (5,6%)
Stadium Rai, n (%)	0	0	1 (0,6%)
	I	48 (26,8%)	30 (28,2%)
	II	44 (24,6%)	48 (27,1%)
	III	30 (27,9%)	40 (22,6%)
	IV	37 (20,7%)	38 (21,5)
Cechy wysokiego ryzyka, n (%)	Delecja chromosomu 17p13-1	16 (8,9%)	16 (9,0%)
	Delecja chromosomu 11q22-3	33 (18,6%)	33 (18,6%)
	Niezmutowany gen IgHV	119 (66,3%)	116 (65,3%)
	Mutacja genu TP53	19 (10,6%)	21 (11,9%)
	Złobony kariotyp	31 (17,3%)	32 (18,1%)

Badanie ELEVATE-TN		
Delecja 17p13-1 i / lub zmutowany gen TP53	11 (6,1%)	13 (7,3%)
Delecja 17p13-1 i mutacja genu TP53	12 (6,7%)	12 (6,8%)
Mediana CRFS-G, n; mediana [IQR]	115; 6,0 (3-8)	118; 5,3 (4-8)
Kilrens kreatyniny, mediana [IQR]	73 (58-98)	70 (55-90)
Charakterystyka interwencji		
	AKAL	CHLO+OBI
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> AKAL – podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 razy / dzień, do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> OBI – podawany dożylnie w schemacie: w 1 dniu 1 cyklu w dawce 100 mg, w 2 dniu 900 mg, w 8 dniu 1000 mg oraz w 15 dniu w dawce 1000 mg, natomiast w cyklach 2-6 w 1 dniu w dawce 1000 mg CHLO – podawany był doustnie w dawce 0,3 mg/kg w dniu 1 i 15 każdego z cykli. OBI i CHLO podawane były przez 6 cykli
Sposób podawania leku	Doustnie	OBI dożylnie, CHLO doustnie
Okres leczenia	<p>Podawane w 28-dniowych cyklach, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKAL – do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności CHLO+OBI – podawane były przez 6 cykli <p>Dozwolone było przejście pacjentów z grupy CHLO+OBI do grupy AKAL w przypadku progresji choroby oraz modyfikacje AKAL i CHLO w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS (wg. oceny IRC)	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (IRC), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenionej wg kryteriów iwCLL 2008, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu terapii skojarzonej AKAL i OBI z terapią skojarzoną CHLO+OBI	<ul style="list-style-type: none"> Mediana PFS (95% CI) [miesiące] 24-miesięczny PFS (95% CI) 30-miesięczny PFS (%) 36-miesięczny PFS (%) 48-miesięczny PFS (%) HR (95% CI)
PFS (wg. oceny badacza)	Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenionej wg kryteriów iwCLL 2008, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu terapii skojarzonej AKAL i OBI z terapią skojarzoną CHLO+OBI	<ul style="list-style-type: none"> Mediana PFS (95% CI) [miesiące] 24-miesięczny PFS (95% CI) HR (95% CI)
ORR	Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję IRC oraz badacza definiowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku, częściową remisją guzkową (definiowaną poprzez obecność guzków limfocytarnych w szpiku [ang. nodular partial response]), częściową odpowiedzią, stabilną chorobą i progresją	<ul style="list-style-type: none"> n (%)

Badanie ELEVATE-TN		
	choroby	
TTNT	Czas do następczej terapii, który zdefiniowany został jako czas od randomizacji do wprowadzenia pierwszej dawki monoterapii AKAL w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo terapię skojarzoną CHLO+OBI lub zgonu pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • % pacjentów wymagających wdrożenia nowego leczenia • Mediana czasu
OS	Całkowite przeżycie definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana OS (95% CI) [miesiące] • 24-miesięczny OS (95% CI) • 30-miesięczny OS (%) • 48-miesięczny OS (%) • HR (95% CI)
	Odsetek chorych z negatywną minimalną chorobą resztkową	Odsetek chorych z negatywną minimalną chorobą resztkową
		• n (%)
Eksploracyjne punkty końcowe	Poprawa objawów związanych z chorobą	Definiowana jako odsetek pacjentów z utrzymującą się poprawą liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią
	Punkty końcowe oceniane przez pacjenta	W abstrakcie konferencyjnym Walker 2021 [19] przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, ang. patient-reported outcomes), w której wykonano ocenę za pomocą FACT-Fatigue Global Fatigue Score oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status u wszystkich pacjentów, z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję oraz u pacjentów z ciężkim zmęčeniem wyjściowym
		<ul style="list-style-type: none"> • % pacjentów • Średnia zmiana w odpowiedziach • Mediana czasu do pogorszenia
Bezpieczeństwo	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, najczęstsze zdarzenia niepożądane, najczęstsze zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania; zgony	• n (%)
Wyniki badania		
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiący, wyniki AKAL vs CHLO + OBI [Sharma 2020]	Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiący, wyniki AKAL vs CHLO + OBI [Sharma 2022]	Mediana okresu obserwacji: 58,2 miesiący, wyniki AKAL vs CHLO + OBI [Sharma 2022a]
PFS _{MRD} : mediana: n.o. vs 22,6 m-ca, wartość HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30)	PFS _{MRD} : mediana: n.o. vs 27,8 m-ca, wartość HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28)	PFS _{MRD} : mediana: NR vs 27,8 m-ca, wartość HR = 0,21 (95% CI: 0,13; 0,30)
OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27), p = 0,16	48-months PFS: 77,5% vs 21,5%	60-months PFS: 72% vs 21%
ORR _{MRD} : 85% vs 79%	OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR = 0,95 (95% CI: 0,52; 1,74)	OS: mediana: NR vs NR, wartość HR = 0,98 (95% CI: 0,88; 1,64)
CR _{MRD} : 1% vs 3%	48-months OS: 87,6% vs 88%	60-months OS: 84% vs 82%
ORR _{MR} : 86% vs 82%	ORR _{MR} : 89,9% vs 82,5%	ORR _{MR} : 89,9% vs 83,1%
CR _{MR} : 7% vs 13%	CR+CR _{MR} : 11,2% vs 13%	CR+CR _{MR} : 14,5% vs 13,6%
PR _{MR} : 77% vs 63%	PR _{MR} : 81% vs 69,3%	PR _{MR} : 77,7% vs 69,3%
SD _{MR} : 2% vs 9%	SD _{MR} : 2,2% vs 9%	SD _{MR} : 2,2% vs 8,5%
DOR: b.d.	PD _{MR} : 1,7% vs 1,7%	PD _{MR} : 1,7% vs 1,7%
uMRD [†] : 7% vs 61%	DOR: b.d.	DOR: b.d.
TTNT: mediana NR vs NR, liczba chorych: 6% vs 31%	uMRD [†] : 10% vs 8%	uMRD [†] : 10% vs 9%
Zgony: 7% vs 9%	TTNT: b.d.	TTNT: b.d.
	Zgony: b.d.	

Badanie ELEVATE-TN		
AE ogółem: 95% vs 99%	TEAE ogółem: b.d.	Zgony: b.d.
AE ≥ 3 stopnia: 50% vs 70%	AE ≥ 3 stopnia: b.d.	TEAE ogółem: b.d.
AE prowadzące do przerwania leczenia: 8,9% vs 14,1%	AE prowadzące do przerwania leczenia: 12,3% vs 14,7%	AE ≥ 3 stopnia: b.d.
SAE ogółem: 32% vs 22%	SAE ogółem: b.d.	AE prowadzące do przerwania leczenia: 16% vs 14% (Martens 2022a)
SAE ≥ 3 stopnia: 30% vs 20%	SAE ≥ 3 stopnia: b.d.	SAE ogółem: b.d.
Ból głowy ogółem: 37% vs 12%	Ból głowy ogółem: 68 (38%) vs 20 (11,8%)	SAE ≥ 3 stopnia: b.d.
Ból głowy ≥ 3 stopnia: 1% vs 0%	Ból głowy ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 0%	Ból głowy ogółem: 70 (39,1%) vs 20 (11,8%)
Biegunka ogółem: 35% vs 21%	Biegunka ogółem: 72 (40,2%) vs 36 (21,3%)	Ból głowy ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 0%
Biegunka ≥ 3 stopnia: 1% vs 2%	Biegunka ≥ 3 stopnia: 1 (0,6%) vs 3 (1,8%)	Biegunka ogółem: 76 (42,5%) vs 36 (21,3%)
Neutropenia ogółem: 11% vs 43%	Neutropenia ogółem: 22 (12,3%) vs 76 (45%)	Biegunka ≥ 3 stopnia: 1 (0,6) vs 3 (1,8%)
Neutropenia ≥ 3 stopnia: 9% vs 41%	Neutropenia ≥ 3 stopnia: 20 (11,2%) vs 70 (41,4%)	Neutropenia ogółem: 22 (12,3%) vs 77 (43,6%)
Nudności ogółem: 22% vs 31%	Nudności ogółem: 41 (22,9%) vs 53 (31,4%)	Neutropenia ≥ 3 stopnia: 20 (11,2%) vs 71 (42%)
Nudności ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%	Nudności ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%	Nudności ogółem: 44 (24,6%) vs 53 (31,4%)
Reakcje związane z infuzją leku ogółem: 0% vs 40%	Reakcje związane z infuzją leku ogółem: 0% vs 68 (40,2%)	Nudności ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%
Reakcje związane z infuzją leku ≥ 3 stopnia: 0% vs 5%	Reakcje związane z infuzją leku: ≥ 3 stopnia: 0% vs 10 (5,9%)	Reakcje związane z infuzją leku ogółem: 1 (0,6%) vs 69 (40,8%)
Trombocytopenia ogółem: 7% vs 14%	Trombocytopenia ogółem: b.d.	Reakcje związane z infuzją leku: ≥ 3 stopnia: 0% vs 10 (5,9%)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia: 5% vs 12%	Trombocytopenia ≥ 3 stopnia: b.d.	Trombocytopenia ogółem: b.d.
Anemia ogółem: 14% vs 12%	Anemia ogółem: b.d.	Trombocytopenia ≥ 3 stopnia: b.d.
Anemia ≥ 3 stopnia: 2% vs 2%	Anemia ≥ 3 stopnia: b.d.	Anemia ogółem: b.d.
Zapalenie płuc ogółem: 7% vs 3%	Zapalenie płuc ogółem: b.d.	Anemia ≥ 3 stopnia: b.d.
Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia: 2% vs 2%	Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia: b.d.	Zapalenie płuc ogółem: b.d.
Zespół rozpadu guza ogółem: 0% vs 9%	Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia: b.d.	Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia: b.d.
Zespół rozpadu guza ≥ 3 stopnia: 0% vs 8%	Zespół rozpadu guza ogółem: b.d.	Zespół rozpadu guza ogółem: b.d.
Gorączka neutropeniczna ogółem oraz ≥ 3 stopnia: 2 (1%) vs 9 (5%)	Zespół rozpadu guza ≥ 3 stopnia: b.d.	Zespół rozpadu guza ≥ 3 stopnia: b.d.
Zmęczenie ogółem: 18% vs 17%	Gorączka neutropeniczna ogółem oraz ≥ 3 stopnia: b.d.	Gorączka neutropeniczna ogółem oraz ≥ 3 stopnia: b.d.
Zmęczenie ≥ 3 stopnia: 1% vs 1%	Zmęczenie ogółem: 39 (21,8%) vs 30 (17,8%)	Zmęczenie ogółem: b.d.
Uraz ogółem: 15% vs 4%	Zmęczenie ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 2 (1,1%)	Zmęczenie ≥ 3 stopnia: b.d.
Uraz ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%	Uraz ogółem: b.d.	Uraz ogółem: b.d.
Ból stawów ogółem: 16% vs 5%	Uraz ≥ 3 stopnia: b.d.	Uraz ≥ 3 stopnia: b.d.
Ból stawów ≥ 3 stopnia: 1% vs 2%	Ból stawów ogółem: b.d.	Ból stawów ogółem: 47 (26,3%) vs 10 (5,9%)
Kaszel ogółem: 18% vs 9%	Ból stawów ≥ 3 stopnia: b.d.	Ból stawów ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 2 (1,2%)
Kaszel ≥ 3 stopnia: 1% vs 0%	Kaszel ogółem: 40 (22,3%) vs 15 (8,9%)	Kaszel ogółem: b.d.
Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem: 18% vs 8%	Kaszel ≥ 3 stopnia: 1 (0,6%) vs 0%	Kaszel ≥ 3 stopnia: b.d.
Infekcje górnych dróg oddechowych ≥ 3 stopnia: 0% vs 1%	Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem: 46 (25,7%) vs 16 (9,5%)	Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem: b.d.
Zawroty głowy ogółem: 12% vs 6%	Infekcje górnych dróg oddechowych ≥ 3 stopnia: 0% vs 1 (0,6%)	Infekcje górnych dróg oddechowych ≥ 3 stopnia: b.d.
Zawroty głowy ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%	Zawroty głowy ogółem: b.d.	Zawroty głowy ogółem: b.d.
Ból pleców ogółem: 14% vs 8%	Zawroty głowy ≥ 3 stopnia: b.d.	Ból pleców ogółem: b.d.
Ból pleców ≥ 3 stopnia: 1% vs 1%	Ból pleców ogółem: b.d.	Ból pleców ≥ 3 stopnia: b.d.
Zaparcia ogółem: 10 (11%) vs 17 (10%)	Zaparcia ogółem: b.d.	Zaparcia ogółem: b.d.
Zaparcia ≥ 3 stopnia: 0 (0%) vs 1 (1%)	Zaparcia ≥ 3 stopnia: b.d.	Zaparcia ≥ 3 stopnia: b.d.
Wymioty ogółem: 22 (12%) vs 19 (11%)	Wymioty ogółem: b.d.	Wymioty ogółem: b.d.
Wymioty ≥ 3 stopnia: 1 (1%) vs 1 (1%)	Wymioty ≥ 3 stopnia: b.d.	Wymioty ≥ 3 stopnia: b.d.
Gorączka ogółem: 12 (7%) vs 25 (21%)	Gorączka ogółem: b.d.	Gorączka ogółem: b.d.
Gorączka ≥ 3 stopnia: 1 (1%) vs 1 (1%)	Gorączka ≥ 3 stopnia: b.d.	Gorączka ≥ 3 stopnia: b.d.
Infekcje układu moczowego ogółem: 22 (12,3%) vs 8 (5%)	Infekcje układu moczowego ogółem: b.d.	Infekcje układu moczowego ogółem: b.d.
Infekcje układu moczowego ≥ 3 stopnia: 3 (2%) vs 0%	Infekcje układu moczowego ≥ 3 stopnia: b.d.	Infekcje układu moczowego ≥ 3 stopnia: b.d.
Wysypka ogółem: 25 (14%) vs 8 (5%)	Wysypka ogółem: b.d.	Wysypka ogółem: b.d.
Wysypka ≥ 3 stopnia: 1 (1%) vs 0%	Wysypka ≥ 3 stopnia: b.d.	Wysypka ≥ 3 stopnia: b.d.
Dreszcze ogółem: 8 (4,5%) vs 14 (8%)	Dreszcze ogółem: b.d.	Dreszcze ogółem: b.d.
Dreszcze ≥ 3 stopnia: 0 (0%) vs 1 (1%)	Dreszcze ≥ 3 stopnia: b.d.	Dreszcze ≥ 3 stopnia: b.d.
Zapalenie nosogardzieli ogółem: 17	Zapalenie nosogardzieli ogółem: b.d.	Zapalenie nosogardzieli ogółem: b.d.

Badanie ELEVATE-TN		
(9,3%) vs 7 (4%)	Dreszcze ogółem: b.d.	Gorączka ≥ 3 stopnia: b.d.
Zapalenie nosogardzieli ≥ 3 stopnia: 0% vs 0%	Dreszcze ≥ 3 stopnia: b.d.	Infekcje dróg moczowych ogółem: b.d.
Spadek apetytu ogółem: 10 (6%) vs 13 (8%)	Zapalenie nosogardzieli ogółem: b.d.	Infekcje dróg moczowych ≥ 3 stopnia: b.d.
Spadek apetytu ≥ 3 stopnia: 0% vs 1 (1%)	Spadek apetytu ogółem: b.d.	Wysypka ogółem: b.d.
Duszność ogółem: 12 (7%) vs 17 (10%)	Spadek apetytu ≥ 3 stopnia: b.d.	Wysypka ≥ 3 stopnia: b.d.
Duszność ≥ 3 stopnia: 3 (2%) vs 3 (2%)	Duszność ogółem: b.d.	Dreszcze ogółem: b.d.
Zdarzenia sercowe** ogółem: 25 (14%) vs 9 (2%)	Zdarzenia sercowe** ogółem: 34 (19%) vs 13 (7,7%)	Dreszcze ≥ 3 stopnia: b.d.
Zdarzenia sercowe** ≥ 3 stopnia: 9 (5%) vs 3 (1,8%)	Zdarzenia sercowe** ≥ 3 stopnia: 13 (8,4%) vs 3 (1,8%)	Zapalenie nosogardzieli ≥ 3 stopnia: b.d.
Migotanie przedsionków** ogółem: 4% vs 1%	Migotanie przedsionków** ogółem: 11 (6,1%) vs 1 (0,6%)	Spadek apetytu ogółem: b.d.
Krwawienia** ≥ 3 stopnia: 2% vs 0%	Migotanie przedsionków** ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 0%	Spadek apetytu ≥ 3 stopnia: b.d.
Nadciśnienie tętnicze** ≥ 3 stopnia: 2% vs 3%	Krwawienia** ogółem: 73 (41,9%) vs 20 (11,8%)	Duszność ogółem: b.d.
	Krwawienia** ≥ 3 stopnia: 3 (2,8%) vs 0%	Duszność ≥ 3 stopnia: b.d.
	Nadciśnienie** tętnicze ogółem: 13 (7,3%) vs 7 (4,1%)	Zdarzenia sercowe** ogółem: 39 (21,8%) vs 13 (7,7%)
	Nadciśnienie** tętnicze ≥ 3 stopnia: 3 (2,8%) vs 6 (3,6%)	Zdarzenia sercowe** ≥ 3 stopnia: 18 (10,1%) vs 3 (1,8%)
	Infekcje** ogółem: 132 (73,7%) vs 73 (44,4%)	Migotanie przedsionków** ogółem: 13 (7,3%) vs 1 (0,6%)
	Infekcje** ≥ 3 stopnia: 29 (16,2%) vs 14 (8,3%)	Migotanie przedsionków** ≥ 3 stopnia: 2 (1,1%) vs 0%
	Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** ogółem: 24 (13,4%) vs 7 (4,1%)	Krwawienia** ogółem: 78 (43,6%) vs 20 (11,8%)
	Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** ≥ 3 stopnia: 3 (2,8%) vs 3 (1,8%)	Krwawienia** ≥ 3 stopnia: 6 (3,4%) vs 0%
	Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** bez NMSC ogółem: 11 (6,1%) vs 3 (1,8%)	Nadciśnienie** tętnicze ogółem: 16 (8,9%) vs 6 (3,6%)
	Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** bez NMSC** ≥ 3 stopnia: 4 (2,2%) vs 2 (1,2%)	Nadciśnienie** tętnicze ≥ 3 stopnia: 7 (3,9%) vs 3 (3,0%)
		Infekcje** ogółem: 135 (73,4%) vs 73 (44,4%)
		Infekcje** ≥ 3 stopnia: 35 (19,6%) vs 14 (8,3%)
		Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** ogółem: 27 (15,1%) vs 7 (4,1%)
		Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** ≥ 3 stopnia: 7 (3,9%) vs 3 (1,8%)
		Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** bez NMSC ogółem: 13 (7,3%) vs 3 (1,8%)
		Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy** bez NMSC** ≥ 3 stopnia: 3 (2,8%) vs 2 (1,2%)

Uwagi: nie przedstawiono wyników analiz w podgrupach, analiz post-hoc etc.

n.o.: nie osiągnięta, b.d.: brak danych, * oszacowana jedynie wśród chorych z CR lub CR2; ** klinicznie istotne zdarzenia niepożądane

Tabela 50. Charakterystyka badania E1912

Badanie E1912	
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTM/T	IIA
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia)

Badanie E1912		
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe badanie, brak informacji o liczbie ośrodków	
Metodyka	Typ badania	Badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą
	Randomizacja	Randomizację stratyfikowano według wieku pacjentów (<60 lat vs. 60-70 lat), oceny stanu sprawności według ECOG (0 lub 1 vs. ≥2), stadium Rai (0 – II vs. III – IV), oraz obecność lub brak delecji chromosomu 11q22.3 w analizie fluorescencyjnej hybrydacji <i>in situ</i> . Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ibrutinib-rytuksymab lub immunochemioterapię fludarabiną-cyklofosfamidem-rytuksymabem
	Zaślepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce superiority dla ramienia IBR+R
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<i>I-rzędowy:</i> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <i>II-rzędowe:</i> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Ocena bezpieczeństwa 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> IBR+R: 138 pacjentów przerwało badanie Nie podano danych dotyczących pacjentów z ramienia FCR 	
Analiza ITT	Nie przedstawiono dokładnych danych o populacji ITT	
Źródła finansowania	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmocytals (oddział firmy Abbvie)	
Inne skronimy badania	NCT02048813	
Publikacje do badania	Shanafelt 2019 [30], Shanafelt 2019a [31], Pophali 2021a [29], Wang 2021 [33], Shanafelt 2022 [32]	
Kryteria włączenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> Diagnoza PBL według kryteriów iwCLL 2008 Wiek 18-70 lat Brak wcześniejszego leczenia PBL, w tym brak radioterapii ≤ 4 tygodni przed randomizacją Brak stosowania glikokortykosteroidów, z wyjątkiem niskich dawek (< 10 mg równoważnej dawki prednizonu) używanych w leczeniu schorzeń niehematologicznych (np. przy przewlekłej niewydolności naderczy) Dobry lub bardzo dobry stopień sprawności (punktacja ECOG 0-2) Przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 miesięcy Brak delecji 17p13 w analizie FISH 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)		
<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie leków immunosupresyjnych (innych niż glikokortykosteroidy) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania Aktywna niedokrwistość hemolityczna, wymagająca terapii immunosupresyjnej lub innego leczenia farmakologicznego Inna współistniejąca, aktywna choroba nowotworowa (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>), wymagająca leczenia lub zmniejszająca oczekiwane przeżycie do ≤ 2 lat Istotne choroby współistniejące Leczenie ogólnoustrojowymi lekami przeciwwskrzepowymi (warfaryna) na przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania Szczepienie żywą, stenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed podaniem 1 dawki leku w ramach badania Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania lub mały zabieg chirurgiczny w ciągu 3 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*		
Cecha populacji / parametr	IBR+R	FCR
Liczebność, N	334	173
Wiek, w latach, średnia (SD)	56,7 (7,3)	56,7 (7,2)
Liczba kobiet, n (%)	118 (33,3)	55 (31,4)
ECOG PS, n (%)	0	109 (62,3)

Badanie E1912			
	1	119 (33,6)	63 (36,0)
	2	9 (2,3)	3 (1,7)
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Delecja chromosomu 17p13-1	2 (0,6)	0
	Delecja chromosomu 11q22-3	78 (22,0)	39 (22,3)
	Delecja chromosomu 13q1	121 (34,2)	58 (33,1)
	Trisomia 12	70 (19,8)	27 (15,4)
	Niezmutowany gen <i>IGHV</i>	210 (73,0)	75 (61,7)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	IBR+R	FCR	
		<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib 420 mg/dzień Rytukymab 30 mg/m² dożylnie 1. dnia 2. cyklu, 325 mg/m² dożylnie w dniu 2. cyklu 2, a następnie 500 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu, od 3 do 7) 	<ul style="list-style-type: none"> Fludarabina 25 mg/m² dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu Cyklofosfamid 250 mg/m² dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu Rytukymab 30 mg/m² dożylnie 1 dnia cyklu 1, 325 mg/m² dożylnie w dniu 2 cyklu 1, a następnie 500 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu od 2 do 6)
Sposób podawania leku	Dożylnie	Dożylnie	
Okres leczenia	Siedem 28-dniowych cykli leczenia	Sześć 28-dniowych cykli leczenia	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
PFS	Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, które zdefiniowano jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji PBL lub zgonu bez udokumentowanej progresji	<ul style="list-style-type: none"> mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI) 	
OS	Całkowite przeżycie zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI) 	
ORR	ORR definiowano jako liczbę chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (całkowicie lub częściowo)	<ul style="list-style-type: none"> n (%) 	
Bezpieczeństwo	Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z NCI Common Toxicity Criteria, wersja 4	<ul style="list-style-type: none"> n (%) 	

Tabela S1. Charakterystyka badania LAF CLL4

Badanie LAF CLL4		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny ADTMIT	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaśpienia)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe badanie, brak informacji o liczbie ośrodków	
Metodyka	Typ badania	Badanie RCT
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1,2 do grupy otrzymującej

Badanie LRF-CL14			
	samą fludarabinę, fludarabinę z cyklofosfamidem lub chlorambucyl. Klinicyści zadzwonili do Jednostki Obsługi Badań Klinicznych w celu przydzielenia leczenia. Randomizacja została zrównoważona metodą minimalizacji pod względem stadium, wieku (młodzi niż 60 lat, 60–69 lat oraz 70 lat i starsi) oraz płci		
Załączenie	Open-label		
Hipoteza badawcza	Badanie przeprowadzono w metodzie superiority dla ramienia FC		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź guzkowa, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, progresja choroby) Przeżycie wolne od progresji choroby (PPS) Efekty toksyczne Jakość życia 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> CHLO: 3 (0,8%) przerwało leczenie FC: 7 (3,6%) przerwało leczenie 		
Analiza ITT	Wszystkie analizy zostały przeprowadzone w populacji ITT		
Źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> Badanie: LRF (Leukemia Research Fund) Badania laboratoryjne: Schering Health Care oraz Schering AG 		
Inne skronimy badania	NCT00004218		
Publikacje do badania	Blakemore 2020 [34], Cotovsky 2007 [35], Dearden 2008 [36], Else 2016 [37], Gonzalez 2011 [38], Matutes 2013 [39], Ocilar 2010 [40]		
Kryteria włączenia (najważniejsze)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nielечzoną wcześniej PBL, ocenioną w skali Bineta na stadium B, C, A (progresywna, wymagająca leczenia) 		
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)	Brak informacji		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji / parametr	CHLO	FC	
Liczebność, N	387	196	
Wiek, w latach, średnia (SD)	63 (33-83)	63 (40-86)	
Wiek < 60 lat, n (%)	126 (32,6%)	63 (33,2%)	
Wiek 60-69 lat, n (%)	143 (37,5%)	63 (33,2%)	
Wiek ≥ 70 lat, n (%)	116 (30,0%)	38 (29,6%)	
Liczba mężczyzn, n (%)	286 (73,9%)	143 (74,0%)	
Stadium wg. skali Bineta, n (%)	A	96 (25%)	49 (25%)
	B	172 (44%)	89 (45%)
	C	119 (31%)	38 (30%)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	CHLO	FC	
	<ul style="list-style-type: none"> Chlorambucyl podawany doustnie w dawce 10 mg/m² powierzchni ciała dziennie przez 7 dni co 4 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> Fludarabina podawana dożylnie w dawce 23 mg/m² powierzchni ciała dziennie Cyklofosfamid podawany dożylnie w dawce 230 mg/m² powierzchni ciała dziennie przez 3 dni lub Fludarabina podawana doustnie w dawce 24 mg/m² powierzchni ciała 	

Badanie LRF CLL4		
		<p>dziennie</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 150 mg/m² powierzchni ciała, dziennie przez 3 dni <p>Terapia FC podawana co 4 tygodnie</p>
Sposób podawania leku	Doustnie	Dożylnie
Okres leczenia	Podawany do momentu uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie lub przez okres 12 cykli	Podawany do momentu uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie lub przez okres 6 cykli
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
OS	Calkowity czas przeżycia obliczono na podstawie randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji był czasem od randomizacji do nawrotu wymagającego dalszego leczenia, progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny. W przypadku osób niereagujących na leczenie i z postępującą chorobą datą progresji był moment, w którym nie zarejestrowano żadnej odpowiedzi lub postępującej choroby	<ul style="list-style-type: none"> mediana (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
Ocena odpowiedzi na leczenie	ORR definiowano jako ilość osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową). Odnotowana odpowiedź była najlepszą osiągniętą w jakimkolwiek czasie dzięki leczeniu pierwszego rzutu	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Bezpieczeństwo	Oceniano specyficzne dla choroby zdarzenia niepożądane: neutropenia, anemia hemolityczna, nudności, biegunka. Oprócz tego raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz oceniano jakość życia	<ul style="list-style-type: none"> n (%)

Tabela 52. Charakterystyka badania MoBLc

Badanie MoBLc		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMIt	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Średnie ryzyko błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaslepienia)	
Liczba ośrodków	Brak danych	
Metodyka	Typ badania	Badanie randomizowane III fazy, bez zaslepienia, z aktywną kontrolą
	Randomizacja	Randomizacja przeprowadzona w proporcji 1:1 do ramienia BR i R+CHLD
	Zaslepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Hipoteza wyższości (superiority) rytuksymabu podawanego z bendamustyną nad rytuksymabem stosowanym z chlorambucylem we wołwie na częstość występowania potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) 2 miesiące po zakończeniu 6 cykli terapii
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) 2 miesiące po zakończeniu 6 cykli leczenia <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsza odpowiedź na leczenie Czas trwania odpowiedzi na leczenie 	

Badanie MoBLc			
		<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od objawów choroby Przeżycie wolne od zdarzenia Czas do rozpoczęcia II linii leczenia Remisja molekularna Ocena bezpieczeństwa 	
Informacja o utracie pacjentów z badania		<ul style="list-style-type: none"> BR: 29 pacjentów przerwało leczenie, z czego 29 pacjentów zmarło R+CHLO: 63 pacjentów przerwało leczenie, z czego 34 pacjentów zmarło 	
Analiza ITT		Analiza ITT obejmowała pacjentów poddanych randomizacji, z oceną bezpieczeństwa – chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leku	
Źródła finansowania		Hoffmann-La Roche	
Inne akronimy badania		NCT01036310	
Publikacje do badania		Michaliet 2018 [41]	
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
		<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Pacjenci z aktywną PBL w stadium B lub C w klasyfikacji Bineta Przeciwwskazania do leczenia fludarabina z powodu podeszłego wieku lub chorób współistniejących Przewlekła białaczka limfocytowa W ramach wcześniejszej terapii dozwolone leczenie rytuksymabem i/lub chlorambucylem Klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min Stopień sprawności wg ECOG 0-2 	
Kryteria wykluczenia (najważniejsze)			
		<ul style="list-style-type: none"> Nawrót choroby w okresie < 12 miesięcy od pierwszej dawki rytuksymabu i/lub chlorambucylu w ramach I linii leczenia Planowane lub wykonane przeszczepienie komórek macierzystych Radioimmunoterapia w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii w badaniu Jakkolwiek inna terapia przeciwnowotworowa lub stosowanie glikokortykosteroidów w dawce ≥ 20 mg/dzień prednizolonu lub innego leku w dawce równoważnej Transformacja w agresywną postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów*			
Cecha populacji / parametr	BR	R+CHLO	
Liczba, N	121	120	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	72 (41-86)	72 (38-91)	
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	86 (71)	90 (75)	
Wiek ≥ 75 lat, n (%)	45 (37)	44 (37)	
Liczba mężczyzn, n (%)	70 (58)	80 (67)	
ECOG PS, n (%)	0	62 (51)	6 (5)
	1	50 (41)	73 (60)
	2	9 (7)	73 (60)
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n (%)	Delecja chromosomu 17p13-1	10 (8)	3 (3)
	Delecja chromosomu 13q14-3	3 (3)	1 (1)
ego, n (%)	Trisomia 12	30 (25)	19 (16)
	Niezmutowany gen IgHV	73 (60)	39 (49)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	BR	R+CHLO	

Badanie MoAbLc		
	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustyna 90 mg/m² lub 70 mg/m² (odpowiednio u chorych wcześniej nieleczonych i chorych z nawrotem choroby) Rytuksymab 373 mg/m² w 1. cyklu i 300 mg/m² od 2. do 6. Cyklu 	<ul style="list-style-type: none"> Rytuksymab 373 mg/m² dożylnie w dniu 0. cyklu 1., a następnie 300 mg/m² w kolejnych cyklach (dzień 1. każdego cyklu) Chlorambucyl 10 mg/m²
Sposób podawania leku	Dożylnie	R: Dożylnie, CHLO: doustnie
Okres leczenia	Sześć 28-dniowych cykli leczenia	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS	PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach badania do daty potwierdzonej przez badacza w ośrodku progresji choroby/żgonu z jakiegokolwiek innej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> mediana [95% CI] [miesiące] HR [95% CI]
OS	OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach badania do daty żgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> mediana [95% CI] [miesiące] HR [95% CI]
CR	Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik CR (potwierdzony biopsją szpiku kostnego) po cyklu 6 u pacjentów 1L. Drugorzędowym punktem końcowym był CR po 6 cyklu u pacjentów 2L.	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
TTNT	Czas od randomizacji do rozpoczęcia następczej linii leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> mediana [95% CI] [miesiące]
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej	MRD analizowano centralnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, stosując test PCR z oligonukleotydami swoistymi dla alleli. Negatywny wynik MRD zdefiniowano jako stosunek złośliwych komórek B do białych krwinek wynoszący < 10 ⁻⁴	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane (AE) były monitorowane w trakcie badania i oceniane zgodnie ze wspólnymi kryteriami terminologicznymi National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs v4.0 i kodowane zgodnie ze Medical Dictionary for Regulatory Activities v17.0	<ul style="list-style-type: none"> n (%)

Tabela 53. Charakterystyka badania RESONATE-2

Badanie RESONATE-2		
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIA	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysokie ryzyko błędu (wynikające z racji braku zaślepienia oraz braku danych o utracie pacjentów z badania i jej przyczynach)	
Liczba ośrodków	269 (w tym 20 w Polsce)	
Metodyka	Typ badania	RCT, III fazy, bez zaślepienia
	Randomizacja	Pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej doustnie ibrutynib lub chlorambucyl. Zastosowano stratyfikację według takich czynników jak ocena stanu sprawności ECOG (0 lub 1 vs. 2) i stopień zaawansowania choroby (stadium Rai sII vs. III lub IV)
	Zaślepienie	Open-label
	Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce superiority dla IBR
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: rzędowa	

Badanie RESONATE-2			
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <i>n-rzędowe:</i> <ul style="list-style-type: none"> Całkowite przeżycie (OS) Odpowiedź na leczenie (ORR) Wskaźnik trwałej poprawy parametrów hematologicznych Jakość życia (QoL) <i>Bezpieczeństwo:</i> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne, nasilenie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, nasilenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> IBR: 17 (12,5%) pacjentów przerwało leczenie CHLO: 79 (39,4%) pacjentów przerwało leczenie 		
Analiza ITT	Analiza ITT obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji		
Źródło finansowania	Pharmaceuticals LLC		
Inne skronimy badania	NCT01722487, NCT01724346		
Publikacje do badania	Barr 2018 [42], Burger 2020 [43], Burger 2015 [44], Coutre 2018 [45], Barr 2021a [47], Coutre 2021a [46], Ghia 2021a [51], Burger 2021a [48], Barr 2022 [49], Barr 2023a [50], Woyach 2023 [52]		
Kryteria włączenia (najważniejsze)			
	<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 65 lat Wcześniej leczona PBL lub SLL wymagający leczenia Wynik w skali ECOG \leq 2 ANC \geq 1000 komórek/m^3, PLT: \geq 30 000/m^3 Odpowiednia wydolność wątroby i nerek 		
Kryteria wyłączenia (najważniejsze)			
	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z delecją chromosomu 17p13.1 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów ^a			
Cecha populacji / parametr	CHLO	IBR	
Liczoność, N	133	136	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	72 (63-90)	73 (63-89)	
Liczba osób $>$ 75 roku życia, n (%)	47 (35)	46 (34)	
Liczba mężczyzn, n (%)	81 (61)	88 (65)	
Stadium wysokiego ryzyka według Rai, n (%)	62 (47)	60 (44)	
Klirens kreatyniny $<$ 60 ml/min	67 (50)	60 (44)	
ECOG PS, n (%)	0	34 (41)	60 (44)
	1	67 (50)	63 (48)
	2	12 (9)	11 (8)
Cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, n/N (%)	Delecja chromosomu 11q22-3	25/121 (21)	29/130 (22)
	Delecja chromosomu 13q14-3	32/108 (30)	25/112 (22)
	Trisomia 12	23/108 (21)	20/117 (17)
	Niezmutowany gen <i>IGHV</i>	60/127 (47)	38/121 (48)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	CHLO	IBR	

Badanie RESONATE-2		
	<ul style="list-style-type: none"> Chlorambucyl 0,3 mg/kg w 1. i 13. dniu cyklu leczenia, podawany przez 12 28-dniowych cykli Ibrutinib 420 mg/dzień 	
Sposób podawania leku	dożylnie	Doustnie
Okres leczenia	<ul style="list-style-type: none"> CHLO – do momentu progresji choroby związanej z brakiem odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi, określonej przez badacza lub do pojawienia się niedopuszczalnych skutków toksycznych IBR – do momentu progresji choroby lub wystąpienia niesceptowalnej toksyczności 	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC zgodne z kryteriami iwCLL, przy czym zmiany związane z limfocytosą wynikającą z leczenia przy braku innych klinicznych, radiologicznych (tomografia komputerowa) lub laboratoryjnych dowodów na progresję choroby nie były uznawane jako wskaźniki progresji choroby	<ul style="list-style-type: none"> mediana PFS (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
OS	OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia w ramach badania do daty zgonu z dowolnej przyczyny	<ul style="list-style-type: none"> mediana OS (95% CI) [miesiące] HR (95% CI)
ORR	Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) definiowana jako całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub progresja choroby	<ul style="list-style-type: none"> n (%), oceniane po 12 i 24 miesiącach
Wskaźnik trwałej poprawy parametrów hematologicznych	Wskaźnik trwałej poprawy parametrów hematologicznych (ang. the rate of sustained improvement in hematologic variables) definiowany jako wzrost parametrów hematologicznych utrzymujący się przez co najmniej 36 dni bez dokonywania transfuzji lub podawania czynników wzrostu, mierzony przez wzrost liczby PLT lub ANC o co najmniej 30 % lub w przypadku hemoglobiny wzrost od wartości początkowej o ≥ 2 g/dl lub w przypadku pacjentów z początkową cytopenią wzrost poziomu hemoglobiny o ponad 11 g/dl, liczbę PLT o ponad 100 000/m ³ lub ANC o ponad 1500/m ³	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
QoL	Jakość życia została oceniana przez kwestionariusz FACIT. Analiza została oparta na podstawie proporcji pacjentów ze znaczącymi różnicami pomiędzy randomizacją, a punktem końcowym	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Bezpieczeństwo	Ocena zdarzeń niepożądanych i parametrów laboratoryjnych, nasilenie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.05, nasilenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami iwCLL	<ul style="list-style-type: none"> n (%)
Wyniki badania		
Mediana okresu obserwacji: 18,4 miesiąca, wyniki IBR vs CHLO [Burger 2015]		Mediana okresu obserwacji 29 (max=36 miesięcy) [Barr 2018]
PFS _{18m} : mediana: n.o. vs 18,9 m-ca, wartość HR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,28); p <0,001		PFS _{29m} : mediana: n.o. vs 15 m-ca, wartość HR = 0,12 (95% CI: 0,07; 0,20). P <0,0001
18-month PFS: 90% vs 52%		24-month PFS: 89% vs 34%
OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR: 0,16 (95% CI: 0,05; 0,36)		OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR: 0,43 (95% CI: 0,21; 0,86); p = 0,0143
24-month OS: 98% vs 83%		24-month OS: 93% vs 84%
ORR _{18m} : 86% vs 33%		

Badanie RESONATE-2		
CR+CRi: 4% vs 2%	ORR: 123 (92%) vs b.d.	
PR: 78% vs 33%	CR+CRi: 25 (18%) vs b.d.	
SD: 10% vs 46%	PR: 97 (71) vs b.d.	
PD: 0% vs 13%	SD: b.d.	
DOR: b.d.	PD: b.d.	
uMRD: b.d.	DOR: b.d.	
TTNT: b.d.	uMRD: b.d.	
Zgony: 3 vs 17	TTNT: b.d.	
TEAE ogółem: b.d.	AE w ramieniu IBR występujące w czasie leczenia	wynoszącymi 28,5 miesiący (mediana)
AE ≥3 stopnia: b.d.	Biegunka ogółem: 61 (43%)	
Przerwanie leczenia z powodu AE: 9% vs 23%	Zmęczenie ogółem: 44 (33%)	
SAE ogółem: b.d.	Kaszel ogółem: 38 (28%)	
Anemia ogółem: 25 (19%) vs 27 (20%)	Anemia ogółem: 31 (23%)	
Anemia 3 stopnia: 8 (6%) vs 11 (8%)	Nudności ogółem: 31 (23%)	
Neutropenia ogółem: 21 (16%) vs 30 (23%)	Obrzęk kończyn ogółem: 29 (21%)	
Neutropenia 3 stopnia: 14 (10%) vs 24 (18%)	Ból stawów ogółem: 27 (20%)	
Zmęczenie ogółem: 41 (30%) vs 30 (38%)	Gorączka ogółem: 27 (20%)	
Zmęczenie 3 stopnia: 1 (1%) vs 7 (5%)	Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem:	26 (19%)
Kaszel ogółem: 30 (22%) vs 20 (15%)	Suchość oczu ogółem: 25 (19%)	
Kaszel 3 stopnia: 0% vs 0%	Nadciśnienie tętnicze ogółem: 27 (20%)	
Biegunka ogółem: 57 (42%) vs 22 (17%)	Neutropenia ogółem: 23 (17%)	
Biegunka 3 stopnia: 5 (4%) vs 0%	Wymioty ogółem: 23 (17%)	
Nudności ogółem: 30 (22%) vs 20 (15%)	Zaparcia ogółem: 22 (16%)	
Nudności 3 stopnia: 1 (1%) vs 1 (1%)	Migotanie przedsionków: 4 (10%)	
Obrzęk kończyn ogółem: 23 (19%) vs 12 (9%)	Zaburzenia widzenia ogółem: 30 (22%)	
Obrzęk kończyn 3 stopnia: 2 (1%) vs 0%	Krwawienie (rozległe) ogółem: 9 (7%)	
Suchość oczu ogółem: 23 (17%) vs 6 (5%)		
Suchość oczu 3 stopnia: 0% vs 0%		
Gorączka ogółem: 23 (17%) vs 19 (14%)		
Gorączka 3 stopnia: 0% vs 2 (2%)		
Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem: 23 (17%) vs 23 (17%)		
Infekcje górnych dróg oddechowych 3 stopnia: 3 (2%) vs 2 (2%)		
Ból stawów ogółem: 22 (16%) vs 9 (7%)		
Ból stawów 3 stopnia: 2 (1%) vs 1 (1%)		
Zaparcia ogółem: 21 (16%) vs 21 (16%)		
Zaparcia 3 stopnia: 1 (1%) vs 0%		
Wymioty ogółem: 18 (13%) vs 27 (20%)		
Wymioty 3 stopnia: 0% vs 1 (1%)		
Nadciśnienie tętnicze ogółem: IBR: 14%		
Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia: IBR: 4%		
Migotanie przedsionków: 8 (6%) vs 1 (<1%)		
Krwawienie (rozległe) ogółem: IBR: 4%		
Mediana okresu obserwacji: 60 miesięcy, wyniki IBR vs CHLO [Burger 2020]	Mediana okresu obserwacji: 74,9 miesiąca, wyniki IBR vs CHLO [Barr 2021a]	Mediana okresu obserwacji: 82,7 miesiąca, wyniki IBR vs CHLO [Barr 2022]
PFS: mediana: n.o. vs 13 m-ca, wartość HR = 0,146 [95% CI: 0,098; 0,218]	PFS: HR = 0,16 [95% CI: 0,111; 0,230]	PFS: mediana: n.o. vs 13 m-ca, wartość HR = 0,134 [95% CI: 0,108; 0,220]
60-month PFS: 70% vs 12%	6,5 letni PFS: 61% vs 9%	7 letni PFS: 39% vs 9%
OS: mediana: n.o. vs n.o., wartość HR: 0,43 [95% CI: 0,266; 0,761]	OS: b.d.	OS: mediana: n.o. vs 89 m-ca, wartość HR: 0,453 [95% CI: 0,276; 0,743]
60-month OS: 83% vs 68%	6,5 letni OS: 76% vs b.d.	7-letni OS: 78% vs 37%
ORR _{60m} : 92% vs 37%	ORR: 92% vs b.d.	ORR _{60m} : 92% vs 33%
CR+CRi: IBR: 30%	CR+CRi: 34%	CR+CRi _{60m} : 34%
PR: IBR: 33%	PR: b.d.	PR _{60m} : 32%
nPR: IBR: 6%	SD: b.d.	SD _{60m} : 4%
SD: IBR: 4%	PD: b.d.	PD: b.d.
PD: b.d.	uMRD: b.d.	uMRD: b.d.
uMRD: b.d.	TTNT: b.d.	TTNT: b.d.
TTNT: b.d.	Zgony: b.d.	
AE prowadzące do przerwania leczenia: 38 pts	AE ogółem: b.d.	
	AE ≥3 stopnia: b.d.	
	Inne AE: b.d.	

Badanie RESONATE-2	
AE ogółem: 133 (100%)	Zgony: b.d.
AE ≥3 stopnia: 112 (83%)	AE ogółem: b.d.
AE w ramieniu IBR	AE prowadzące do przerwania leczenia: b.d.
Biegunka ogółem: 67 (20%)	AE ≥3 stopnia: b.d.
Biegunka 3 stopnia: 6 (4%)	
Zmęczenie ogółem: 48 (36%)	
Kaszel ogółem: 49 (36%)	
Obrazek kończyn: 37 (27%)	
Anemia ogółem: 35 (26%)	
Anemia 3 stopnia: 10 (7%)	
Nudności ogółem: 35 (26%)	
Gorączka ogółem: 36 (27%)	
Zapalenie stawów ogółem: 35 (26%)	
Infekcje górnych dróg oddechowych ogółem: 35 (26%)	
Nadciśnienie tętnicze ogółem: 31 (23%)	
Nadciśnienie tętnicze 3 stopnia: 11 (8%)	
Zaparcia ogółem: 28 (21%)	
Wymioty ogółem: 27 (20%)	
Neutropenia 3 stopnia: 17 (13%)	
Zapalenie płuc 3 stopnia: 16 (12%)	
Hiponatremia: 8 (6%)	
Migotanie przedsionków 3 stopnia: 7 (5%)	
Zacma 3 stopnia: 7 (5%)	
Krwawienie (rodzaje) ogółem: 13 (11%)	
Krwawienie (rodzaje) 3 stopnia: 8 (6%)	

Uwagi: nie przedstawiono wyników analiz w podgrupach, analiz post-hoc etc, jak również danych dotyczących poszczególnych SAE, AE w poszczególnych kategoriach czasowych (0-1 lat, 1-2 lat, 2-3 lat, 3-4 lat, 4-5 lat, 5-6 lat, 6-7 lat, 7-8 lat)

n.o. nie oceniono, b.d.: brak danych

13.3.1. Ocena jakości badań RCT według Risk of Bias-2

Tabela S4. Ocena ryzyka błędów systematycznych przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL13/GAIA

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	CLL13/GAIA
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	VEN + OBI
Komparator	SCIT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów:	
Odpowiedź	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Nie dotyczy
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstąpienie od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ Nie dotyczy	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)		
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (oznacz wszystkie, które zostały użyte)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia Ro-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / FT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Przedstawiono dane dotyczące utraty z badania	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była I/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008r.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena przez badacza	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezadeponowane dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
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?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na		ND

selekcję raportowanego wyniku?		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku załączenia	Pewne ograniczenia (średnie)
Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania. T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy		

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: ALLIANCE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	ALLIANCE	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	BR	
Komparator	IBR+R	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	PFS	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu systematycznych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,32 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeżeli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które zostały użyte)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi [T / PT / PN / N / BI]
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji		

(efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu opar-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu opar-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników?	Brak szczegółowego opisu przepływu pacjentów do badania.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów i wCCL z 2008 r.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje	Brak zastrzeżeń	T

uczestnik badania?		
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Część pytań wymaga subiektywnej oceny	PT
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezależnie dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
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?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje wysokie ryzyko błędu z racji braku załączenia oraz braku danych o przepływie pacjentów	Wysokie

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL8

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	CLL8
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FCR
Komparator	FC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Nie dotyczy

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wyłączenia od przypisanej interwencji, które powinny być zadreśowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- Nie dotyczy

Które z poniższych źródeł użytkano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (oznacz wszystkie, które zostały użyte)

- Protokół badania

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi T / PT / PN / N / BI
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1, przy użyciu listy randomizacji wygenerowanej komputerowo.	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokację pacjentów przeprowadzono centralnie w Technical University of Munich, niezależnie od badaczy.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego		ND

wplywu [na wyniki] braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utracono z obserwacji 20/409 chorych z grupy FC oraz 7/408 z grupy FCR.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/B:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PT:</u> Czy błąd wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była I/PT/B:</u> Czy prawdopodobne jest, że błąd wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/B:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie prowadzono bez zaślepienia.	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/B:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/B:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Część kryteriów opierała się na wynikach badań laboratoryjnych, dlatego jest mało prawdopodobne by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji.	PN
Ocena ryzyka błędów		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dają wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T

niezależone dane?		
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?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Dane analizowano w sposób standardowy.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND

Ogólne ryzyko błędu systematycznego

Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku załączenia	Pewne ograniczenia (średnie)
--------------------	--	------------------------------

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podredkone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronizacji, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronizacji. W przypadku, gdy pytanie odnosi się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL10

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	CLL10	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	BR	
Komparator	PCR	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	PFS	
Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,32 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które użytkano)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi T / PT / PN / N / BI
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Dla większości parametrów charakterystyka była dobrze zbalansowana między grupami	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników?	Utracono z obserwacji 8/282 pacjentów przydzielonych do grupy FCR oraz 10/280 w grupie BR	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND

3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie prowadzono bez zaślepienia	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Wielu prawdopodobnie by wiedza o interwencji wpłynęła istotnie na ocenę progresji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niez zaślepienie dane?	Analizy przeprowadzono w standardowy sposób, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.	T
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?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaślepienia	Pewne ograniczenia (średnie)

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL11

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	CLL11	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	OBI+CHLO	
Komparator	R+CHLO	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	PFS oceniany przez badacza	
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 skąpitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / FN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		PT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu	FN

badania?	zaplanowanych interwencji.	
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników?		T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie prowadzono bez zaślepienia	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Moło prawdopodobne by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Opціонаlnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezależnie dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. stał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opціонаlnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaślepienia	Pewne ograniczenia (średnie)

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na niebiesko są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazu do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: ELEVATE-TN

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczególne badania:	
Badanie	ELEVATE-TN
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	AKA
Komparator	CHILD+OBI
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy:	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Nie dotyczy
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Protokół badania	

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi [T / PT / PN / N / BI]
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników?		T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej		ND

wartości?		
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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		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?	PFS oceniła niezależna komisja oceniająca, która była zaslepiona.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		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
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezaslepione dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
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?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zasłepienia	Pewne ograniczenia (średnie)
Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronizacji, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronizacji. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.		
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy		

Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: E1912

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)		
Szczegóły badania:		
Badanie	E1912	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	IBR+R	
Komparator	FCR	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:		
Odpowiedź	PFS	
Określ oceniany wynik liczbowy:		
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skąpitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Odpowiedź	Nie dotyczy	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi [T / FT / PN / N / BI]
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?		FT
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była I/FT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające	17 pacjentów z grupy FCR odmówiło udziału w badaniu po przydzieleniu do interwencji.	FT

z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Niezastosowanie interwencji mogło wpłynąć na wynik.	PT
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		PN
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Wypokie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Autry opisał jedynie nieliczne przypadki pacjentów utraconych z obserwacji (wycofanie zgody na badanie/inne powody).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		PT
Ocena ryzyka błędu		ND
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewiśsowa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu		PN

końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezasłepione dane?		T
Czy prawdopodobne jest, że ocenimy wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCCL	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	Istnieje umiarkowane ryzyko błędu z racji braku zasłepienia	Pewne ograniczenia (średnie)

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podane na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronności, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronności. W przypadku, gdy pytanie odnosi się jedynie do drogowskazu do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: LRF CLL4

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczególne badania:	
Badanie	LRF CLL4
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FC
Komparator	CHLO
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy.	
W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skrapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	Nie dotyczy
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> Nie dotyczy	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB-2)		
Które z poniższych źródeł <u>użytkano</u> , aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które zostały użyte)		
<input type="checkbox"/> Protokół badania		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znaczącego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędów		Fewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikających z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utracono z obserwacji 2/194 pacjentów z grupy F oraz 2/196 pacjentów z grupy FC.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była I/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie prowadzono bez zaślepienia	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.	T
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Moło prawdopodobne by wiedza o interwencji wpłynęła istotnie na ocenę progresji.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
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 niezależne dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
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?	Punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek		ND

ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		
---	--	--

Ogólne ryzyko błędu systematycznego

Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku załączenia	Pewne ograniczenia (średnie)
--------------------	--	------------------------------

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronizacji, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronizacji. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: MoBLz

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)

Szczególne badania:

Badanie	MoBLz
---------	-------

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja	BR
Komparator	R+CHLO

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:

Odpowiedź	PFS
-----------	-----

Określ oceniany wynik liczbowy:

W przypadku wielu systematycznych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,32 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub skapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Odpowiedź	Nie dotyczy
-----------	-------------

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępowania od przypisanej interwencji, które powinny być zadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- Nie dotyczy

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

- Protokół badania

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zakwalifikowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zobrażenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND

DOMENA 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W ramieniu BR 6 pacjentów wycofało się z badania, a 5 utraciło z obserwacji. W ramieniu R+CHILD było to odpowiednio 4 i 7 pacjentów.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego		N

mogła się różnić między grupami?		
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?	Badanie bezzaślepienia	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND

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 niezaslepiene dane?	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov	T
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?		N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND

Ogólne ryzyko błędu systematycznego

Ocena ryzyka błędu	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaslepienia	Pewne ograniczenia (średnie)
--------------------	---	------------------------------

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytanie odnosi się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: RESONATE-2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB-2)	
Szczegóły badania:	
Badanie	RESONATE-2
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IBR
Komparator	CHLO
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy:	

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB-2)

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 skąpitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

Opowiedź	Nie dotyczy
----------	-------------

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- Nie dotyczy

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędów systematycznych? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Protokół badania

Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB-2

Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ocena ryzyka błędów systematycznych wynikających z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali rekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak danych	BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędów systematycznych wynikający z procesu randomizacji?		ND
DOMENA 2: Ryzyko błędów systematycznych wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie typu open-label	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza w populacji ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki)		ND

braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		Pewne ostrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utracono z obserwacji 2/136 pacjentów z grupy BR oraz 7/133 z grupy CHLO	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niski
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena progresji choroby była przeprowadzana przez niezależną komisję	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niska
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		Nieprzewidywalne
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 niezależnie dane?		T
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?	punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLLz 2008	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu	istnieje znaczące ryzyko błędu z racji braku zaślepienia	Wysokie

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

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

13.4. Dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania GAIA/CLL13

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa (GMA/CL13)

Klasyfikacja	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VI	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Lp. porządkowa	Nazwa zadania	Czas trwania	Miejsce realizacji	Opis zadania	Wymagania	Efekty	Uwagi
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							

-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-






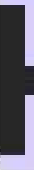











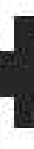

















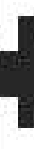







1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2	3	4	5	6	7	8

		Czynności										Wzrost										Ciężar ciała										Ciężar ciała										Ciężar ciała										Ciężar ciała																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
1	2	3										4										5										6										7										8										9										10										11										12										13										14										15										16										17										18										19										20										21										22										23										24										25										26										27										28										29										30										31										32										33										34										35										36										37										38										39										40										41										42										43										44										45										46										47										48										49										50										51										52										53										54										55										56										57										58										59										60										61										62										63										64										65										66										67										68										69										70										71										72										73										74										75										76										77										78										79										80										81										82										83										84										85										86										87										88										89										90										91										92										93										94										95										96										97										98										99										100																											
		101										102										103										104										105										106										107										108										109										110										111										112										113										114										115										116										117										118										119										120										121										122										123										124										125										126										127										128										129										130										131										132										133										134										135										136										137										138										139										140										141										142										143										144										145										146										147										148										149										150										151										152										153										154										155										156										157										158										159										160										161										162										163										164										165										166										167										168										169										170										171										172										173										174										175										176										177										178										179										180										181										182										183										184										185										186										187										188										189										190										191										192										193										194										195										196										197										198										199										200							

-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-

-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-

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

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]
[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]	[X]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Opis	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

		Indykatory										Wartość		Maksymalna	
Kategoria	Opis	Wzrost		Stożek		Prędkość		Ciężar		Technika		Wzrost	Stożek	Wzrost	Stożek
		Wzrost	Stożek	Wzrost	Stożek	Wzrost	Stożek	Wzrost	Stożek	Wzrost	Stożek				

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

Lp. kryteriów	Opis kryteriów	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Klasyfikacja	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar serca	Ciężar płuc	Ciężar wątroby	Ciężar nerek	Ciężar mózgu	Ciężar krwi	Ciężar tkanki miękkiej
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Klasyfikacja	Opis	Lp. uczniów	Lp. godzin	Lp. godzin	Lp. godzin	Lp. godzin	Lp. godzin
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12

Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2

Kod	Nazwa	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba błędnych odpowiedzi	Liczba niepoprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi	Liczba poprawnych odpowiedzi
1		2	0	0	0	0	0	0	0	0
2		2	0	0	0	0	0	0	0	0
3		2	0	0	0	0	0	0	0	0
4		2	0	0	0	0	0	0	0	0
5		2	0	0	0	0	0	0	0	0
6		2	0	0	0	0	0	0	0	0
7		2	0	0	0	0	0	0	0	0
8		2	0	0	0	0	0	0	0	0
9		2	0	0	0	0	0	0	0	0
10		2	0	0	0	0	0	0	0	0
11		2	0	0	0	0	0	0	0	0
12		2	0	0	0	0	0	0	0	0
13		2	0	0	0	0	0	0	0	0
14		2	0	0	0	0	0	0	0	0
15		2	0	0	0	0	0	0	0	0
16		2	0	0	0	0	0	0	0	0
17		2	0	0	0	0	0	0	0	0
18		2	0	0	0	0	0	0	0	0
19		2	0	0	0	0	0	0	0	0
20		2	0	0	0	0	0	0	0	0
21		2	0	0	0	0	0	0	0	0
22		2	0	0	0	0	0	0	0	0
23		2	0	0	0	0	0	0	0	0
24		2	0	0	0	0	0	0	0	0
25		2	0	0	0	0	0	0	0	0
26		2	0	0	0	0	0	0	0	0
27		2	0	0	0	0	0	0	0	0
28		2	0	0	0	0	0	0	0	0
29		2	0	0	0	0	0	0	0	0
30		2	0	0	0	0	0	0	0	0
31		2	0	0	0	0	0	0	0	0
32		2	0	0	0	0	0	0	0	0
33		2	0	0	0	0	0	0	0	0
34		2	0	0	0	0	0	0	0	0
35		2	0	0	0	0	0	0	0	0
36		2	0	0	0	0	0	0	0	0
37		2	0	0	0	0	0	0	0	0
38		2	0	0	0	0	0	0	0	0
39		2	0	0	0	0	0	0	0	0
40		2	0	0	0	0	0	0	0	0
41		2	0	0	0	0	0	0	0	0
42		2	0	0	0	0	0	0	0	0
43		2	0	0	0	0	0	0	0	0
44		2	0	0	0	0	0	0	0	0
45		2	0	0	0	0	0	0	0	0
46		2	0	0	0	0	0	0	0	0
47		2	0	0	0	0	0	0	0	0
48		2	0	0	0	0	0	0	0	0
49		2	0	0	0	0	0	0	0	0
50		2	0	0	0	0	0	0	0	0

13.5. Formularze ekstrakcji danych

13.5.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analizy (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMI:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wynosiowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
--------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	-----------------

13.5.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

13.5.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały):
 Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.5.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

13.5.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały):
 Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

13.5.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały):
 Data:

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wycięcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wycięcowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							

14. PIŚMIENNICTWO

14.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 1 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.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Sheppard S, Siner I, Stewart LA, Tilting K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 18;366.
8. Revised Cochrane risk-of-bias tool for cluster-randomized trials (RoB 2 CRT). Short version (CRISHEET), 18 March 2021. 20210318_RoB_2_crisheet_cluster_trial.pdf - Dysk Google
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Vendyto®.

14.2. Badania włączone do analizy głównej

Badanie GAIA/CLL13

12. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (R₁Ve, G₁Ve, G₁Ve) vs standard chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the international intergroup GAIA (CLL13) trial. *Blood*. 2021;138(suppl 1):71. doi:10.1182/blood-2021-146161.
13. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, et al. Time-limited venetoclax-obinutuzumab +/- ibrutinib is superior to chemoimmunotherapy in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL): PFS co-primary endpoint of the randomized phase 3 GAIA/CLL13 trial. Presented at: 2022 EHA Congress. June 9-17, 2022; Vienna, Austria. Abstract LB2363+ slides.
14. von Tresckow J, Bahlo J, Niemann CU, Kater AP, Fink AM, et al. (2017) The GAIA (CLL13) trial – an international, randomized, four-arm study for first line treatment of physically fit CLL patients without del17p or TP53 mutation. *Integr Cancer Sci Therap*. 4: DOI: 10.15761/ICST.1000252.
15. Von Tresckow Julia, Niemann Carsten, Arnon P, Kater, Jasmin Bahlo, Moritz FÄrstenau, Anna-Maria Fink, Michael Gregor, Patrick Thornton, Tamar Tadmor, Kirsten Fischer, Matthias Ritgen, Karl A Kreuzer, Eric Eldering, Stephan

Stilgenbauer, Marinus Van Ders, Christian Geisler, Michael J. Hallek, and Barbara Eichhorst. The GALL3 (CLL13) trial: An international intergroup phase III study for frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:13_suppl, TP57382-TP57382.

16. Standard chemimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab + venetoclax (RVe) versus obinutuzumab (GA101) + venetoclax (GVe) versus obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax (GIVe) in fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) without del(17p) or TP53 mutation (GALL3). *ClinicalTrials.gov*. Updated September 30, 2021. Accessed June 11, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02930001>
17. Trial protocol: CLL13-Trial of the GALL3G in cooperation with HOVON, Nordic CLLstudy group, SAKK, Center of trials Ireland and the Israeli CLL Study Group GA 101 Ibrutinib ABT101 (GALL3) Trial version: 4.0 of 12th December 2018.

14.3. Badania rozpatrywane pod kątem porównania pośredniego

Badanie ALLIANCE

1. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemimmunotherapy in Older Paed CLL. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(26):2517-2528.
2. Ahn, I. E.; Ruppert, A. S.; Wiestner, A.; Blachly, J. S.; Byrd, J. C.; Stone, R. M.; Mandrekar, S. J.; Woyach, J. A. Performance of standard prognostic models in older adults receiving ibrutinib for treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL): A post hoc analysis of alliance A041202 phase 3 trial, *Blood*, 2021 Conference abstract 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, ASH 2021, Atlanta, GA United States. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-133822>
3. Ruppert AS, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Coutre S, Brown JR, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma CS, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Byrd JC, Mandrekar SJ, Woyach JA. Adverse event burden in older patients with CLL receiving bendamustine plus rituximab or ibrutinib regimens: Alliance A041202. *Leukemia*. 2021 Oct;35(10):2854-2861. doi: 10.1038/s41375-021-01342-x. Epub 2021 Jul 17.
4. Ruppert, A. S.; Mandrekar, S. J.; Booth, A. M.; Ding, W.; Bartlett, N. L.; Brander, D. M.; Coutre, S. E.; Brown, J. R.; Nattam, S. R.; Larson, R. A.; Erba, H. P.; Litzow, M. R.; Owen, C.; Kuzma, C. S.; Abramson, J. S.; Little, R. F.; Smith, S. E.; Stone, R. M.; Byrd, J. C.; Woyach, J. A. Toxicity burden in older patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving bendamustine with rituximab (BR) or ibrutinib (IB) regimens: Alliance A041202, *Journal of Clinical Oncology*, Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO 2020, Chicago, IL United States. [no pagination], 2020. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.13_suppl.e20004.
3. Woyach Jennifer A, Ruppert Amy S, Heerema Nyla A, Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemimmunotherapy, *Blood* (2021) 138 [Supplement 1]: 639. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-133146>.

Badanie CLL8

6. Gobbi M. Cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia first line: Final results of Chronic Lymphocytic Leukemia 8 Study. *Haematol Meet Rep* 2009; 3(3):99-102.
7. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Casin B, Trnony M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1164-1174.
8. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Hering CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, et al. Long-term remissions after FCR chemimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127(2):208-215.

9. Kutsch N, Busch R, Bahlo J, Mlyer J, Hensele M, Hopfinger G, Hess G, von Grunhagen U, Wendtner CM, Maria Fink A, et al. PCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2017; 38(2):399-407.

Badanie CLL10

10. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, et al. First-line chemoinmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(7):928-942.
11. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, De Silvas N, Lange E, Weide R, Kiehl MG, et al. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR [CLL10 Trial of the GCLLSG]. *Hemisphere* 2020; 4(1).

Badanie CLL11

12. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England journal of medicine* 2014; 370(12):1101-1110.
13. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* (2015) 29, 1602–1604. doi:10.1038/leu.2015.14
14. Goede V, Fischer K, Dyer MIS, Lothar Müller, Lukas Smolej, Maria Chiara Di Bernardo, Andrea Knapp, Tina Nielsen, Michael Hallek. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. Abstract 5151, BHA 2017.

Badanie ELEVATE-TN

15. Sherman 2020 Sherman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Finn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10232):1278-1291.
16. Sherman 2019 Sherman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Com-bined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Cb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 31. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128404>
17. Sherman 2021 Sherman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN four-year follow-up. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7509) DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7509
18. Sherman 2021a Sherman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in ELEVATE-TN 4-year follow-up. *BHA Library. Sherman J.* 06/09/21; 324336; S148.
19. Walker P, Sherman JP, Jurczak W, et al. CMA Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health, Volume 24, Supplement 1, June 2021, Pages S3-S4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.019>*
20. Martens, U. M.; Sherman, J. P.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A.; Pagel, J. M.; Kamdar, M.; Munir, T.; Corbett, G.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Coutre, S.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Wienda, W. G.; Patel, P.; Wang, M. H.; Byrd, J. C. Acalabrutinib +/- obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN 4-year follow-up. *Oncology Research and Treatment Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Berlin Germany, <https://dx.doi.org/10.1159/000518417>.*
21. Sherman JP, Emeribe U, Cai L, Gaitonde P. A quality-adjusted survival (Q-TWiST) analysis of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL). Presented at: 2021 ESMO Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract 1083733.
22. Sherman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Finn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wienda WG, Munugalewala V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. 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*. 2022 Apr;36(4):1171-1173. doi: 10.1038/s41375-021-01483-x.

23. Sharman, J.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A.; Page, J. M.; Flinn, I. W.; Kamdar, M.; Munir, M.; Walewska, R.; Corbett, G.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Coutre, S.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Cymbalista, F.; Woyach, J. A.; Ferrant, E.; Wienda, W. G.; Munugalevadia, V.; Patel, P.; Wang, M. H.; Byrd, J. C. Acalabrutinib +/- obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN 4-year follow-up. *HemaSphere* Conference abstract 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021. Virtual. <https://dx.doi.org/10.1097/H59.0000000000000366>.
24. Sharman, J. P.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A.; Page, J. M.; Flinn, I. W.; Kamdar, M.; Munir, T.; Walewska, R.; Corbett, G.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Coutre, S.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Cymbalista, F.; Woyach, J. A.; Ferrant, E.; Wienda, W. G.; Munugalevadia, V.; Patel, P.; Wang, M. H.; Byrd, J. C. CLL-139: Acalabrutinib +/- Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: ELEVATE-TN 4-Year Follow. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, Conference abstract Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting, Hilton Americas, Houston United States Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting. [https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2620\(21\)37901-731-1](https://dx.doi.org/10.1016/S2152-2620(21)37901-731-1).
25. Martens, U.; Sharman, J.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A. P.; Kamdar, M.; Munir, T.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Ferrant, E.; Munugalevadia, V.; Yu, T.; Wang, M. H.; Woyach, J. Acalabrutinib +/- Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 3-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *Oncology Research and Treatment*, Conference abstract 35. Deutscher Krebskongress. Berlin Germany <https://dx.doi.org/10.1159/000521004>.
26. Martens, U. M.; Sharman, J. P.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A.; Kamdar, M.; Munir, T.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Ferrant, E.; Munugalevadia, V.; Yu, T.; Wang, M. H.; Woyach, J. A. Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil bei therapienaiver chronischer lymphatischer Leukämie: ELEVATE-TN 3-Jahres Follow-up. *Oncology Research and Treatment*, Conference abstract Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hamatologie und Medizinische Onkologie. Wien Austria. <https://dx.doi.org/10.1159/000521641>.
27. Sharman, J. P.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A.; Patel, K.; Flinn, I. W.; Kamdar, M.; Munir, T.; Walewska, R.; Fogliatto, L. M.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Cymbalista, F.; Ferrant, E.; Wienda, W. G.; Munugalevadia, V.; Yu, T.; Wang, M. H.; Woyach, J. A. ACALABRUTINIB & PLUSMIN; OBINUTUZUMAB VS OBINUTUZUMAB + CHLORAMBUCIL IN TREATMENT-NAIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 3-YEAR FOLLOW-UP OF ELEVATE-TN. *Hemisphere Congress of the European Hematology Association, EHA 2022. Virtual* <https://doi.org/10.1097/01.H59.0000832292.38263>.
28. Sharman, J. P.; Egyed, M.; Jurczak, W.; Skarbnik, A. P.; Kamdar, M. K.; Munir, T.; Fogliatto, L.; Herishanu, Y.; Banerji, V.; Follows, G.; Walker, P.; Karlsson, K.; Ghia, P.; Janssens, A.; Ferrant, E.; Munugalevadia, V.; Yu, T.; Wang, M. H.; Woyach, J. A. Acalabrutinib & plusmin; obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: five-year follow-up of ELEVATE-TN. *Journal of clinical oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16suppl.7539> <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16suppl.7539>.

Badanie E1912

29. Pophali, P. A.; Wang, X. Y.; Zhao, F.; Kay, N. E.; Hanson, C. A.; Thomas, M. L.; O'Brien, S. M.; Barrientos, J.; Paietta, E. M.; Leis, J. F.; Zhang, C. C.; Coutre, S.; Barr, P. M.; Cashen, A.; Mato, A. R.; Singh, A.; Little, R. F.; Erba, H. P.; Stone, R. M.; Litzow, M. R.; Tallman, M. S.; Shanafelt, T.; Wagner, L. I. Quality of life in patients <=70 years of age with chronic lymphocytic leukemia treated frontline with ibrutinib-rituximab versus fludarabine cydophosphamide rituximab: Analysis from ECOG-ACRIN e191. *Blood*, Conference abstract 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, ASH 2021. Atlanta, GA United States. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-130462>.
30. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. Ibrutinib-rituximab or chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2019; 381(3):432-443.
31. Shanafelt, T. D.; Wang, V.; Kay, N. E.; Hanson, C. A.; O'Brien, S. M.; Barrientos, J. C.; Jelinek, D. F.; Braggio, E.; Leis, J. F.; Zhang, C. C.; Coutre, S.; Barr, P. M.; Cashen, A. F.; Mato, A. R.; Singh, A.; Mullane, M. P.; Little, R. F.; Erba, H. P.; Stone, R. M.; Litzow, M.; Tallman, M. S. Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial. *Blood*, Conference abstract 61st ASH Annual Meeting, Orlando United States. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-176824>.
32. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta EM, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M,

Kay NE. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022 Jul 14;140(2):112-120. doi: 10.1182/blood.2021014960.

33. Wang XV, Hanson CA, Tschumper RC, Lesnick CE, Braggio E, Piatek EM, O'Brien S, Barrientos JC, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Minto AR, Singh AK, Mullane MP, Erba H, Stone R, Litzow MR, Tallman MS, Shanafelt TD, Kay NE. Measurable residual disease does not preclude prolonged progression-free survival in CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021 Dec 30;138(26):2810-2827. doi: 10.1182/blood.2020010146.

Badanie LRF CLL4

34. Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dzedzic E, Larrazoz M, Davis Z, Kadalyvyl L, Coiro A, Robbe P, Vavoulis D, Forster J, Carr L, Morilla R, Else M, Bryant D, McCarthy H, Walewska RJ, Steele AJ, Chan J, Speight G, Stankovic T, Cragg MS, Catovsky D, Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Schuh A, Streford JC, 1/CRUK_/Cancer Research UK/United Kingdom, 7/CRUK_/Cancer Research UK/United Kingdom. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia* 2020; 34(7):1760-1774.
35. Catovsky D, Richards S, Metutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, Pettitt A, Hamblin T, Milligan D, Child J, Hamilton M, Dearden C, Smith A, Bosanquet A, Davis Z, Brito-Sabapulle V, Else M, Wade R, Hillmen P. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583):230-239.
36. Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: A beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008; 111(4):1820-1826.
37. Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: The effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *Br J Haematol* 2016; 172(2):228-237.
38. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Metutes E, Dearden CE, Richards SM, Catovsky D, Morgan GJ. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2223-9.
39. Metutes E, Bosanquet AG, Wade R, Richards SM, Else M, Catovsky D. The use of individualized tumor response testing in treatment selection: Second randomization results from the LRF CLL4 trial and the predictive value of the test at trial entry. *Leukemia* 2013; 27(2):307-310.
40. Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, Else M, Metutes E, Catovsky D. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 2010; 95(N08596610):1705-1712.

Badanie MABLE

41. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilihan O, Johansson P, Laniti K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4):698-706

Badanie RESONATE-2

42. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103(9):1510-1510.
43. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34(3):787-798.
44. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2015; 373(25):2425-2437.
45. Coutre S, Tedeschi A, Robak T, Barr PM, Owen C, Bairey O, Burger J, Zhou C, Styles L, James DF, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Haematologica* 2018; 103(6):e249-e251.
46. Coutre, S. E.; Barr, P. M.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairey, O.; Burger, J. A.; Hillmen, P.; Devereux, S.; Grosicki, S.; McCarthy, H.; Li, J.; Simpson, D.; Offner, F.; Moreno, C.; Dai, S.; Szoke, A.; Dean, J. P.; Kipps, T. J.; Ghia, P. First-line treatment with ibrutinib for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): 7-year results from

resonate-2. Hematological Oncology. EA-previously submitted to ASCO and EHA 2021. Conference abstract 16th International Conference on Malignant Lymphoma. Virtual. <https://dx.doi.org/10.1002/hon.2880>.

47. Barr, P. M.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairley, O.; Burger, J. A.; Hillmen, P.; Coutre, S. E.; Devereux, S.; Grosicki, S.; McCarthy, H.; Li, J.; Simpson, D.; Offner, F. C.; Moreno, C.; Dai, S.; Szoke, A.; Dean, J. P.; Kipps, T. J.; Wilmot, P. G. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2021, <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15suppl.2323>.
48. Burger, J.; Barr, P.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairley, O.; Hillmen, P.; Coutre, S.; Devereux, S.; Grosicki, S.; McCarthy, H.; Li, J.; Offner, F.; Moreno, C.; Dai, S.; Szoke, A.; Dean, J. P.; Kipps, T. J.; Ghia, P. CLL-043: Long-Term Follow-up, Up to 7 Years, in the RESONATE-2 Study of First-Line Ibrutinib Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2021 Conference abstract Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting, Hilton Americas, Houston United States Proceedings of the Society of Hematologic Oncology 2021 Annual Meeting. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2021.05.001>.
49. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairley O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
50. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairley O, Burger JA, Hillmen P, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Jermain M, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Many People With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Benefit From Ibrutinib Treatment Up To 8 Years: A Plain Language Summary. *Future Oncol.* 2023 Jan 9. doi: 10.2217/ton-2022-0898.
51. Ghia, P.; Owen, C.; Robak, T.; Tedeschi, A.; Bairley, O.; Burger, J.; Hillmen, P.; Coutre, S.; Devereux, S.; Grosicki, S.; McCarthy, H.; Li, J.; Simpson, D.; Offner, F.; Moreno, C.; Dai, S.; Szoke, A.; Dean, J. P.; Kipps, T. J.; Barr, P. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukemia: Up to 7 years of follow-up in the resonate-2 study. *HemaSphere*, Conference abstract 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021. Virtual. <https://dx.doi.org/10.1097/H59.0000000000000366>.
52. Woyach JA, Barr PM, Kipps TJ, Barrientos JC, Ahn IE, Ghia P, Girardi V, Hsu E, Jermain M, Burger JA. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 13;15(2):507. doi: 10.3390/cancers15020507.

14.4. Piśmiennictwo uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

53. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
54. ChPL Vendyto®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vendyto-epar-product-information_pl.pdf (stan na 02.03.2022 r.)
55. ChPL Gazyvaro®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf (stan na 02.03.2022 r.)
56. EMA, <http://www.ema.europa.eu> (stan na 02.03.2022 r.)
57. FDA, <http://www.fda.gov> (stan na 02.03.2022 r.)
58. URPL, <http://www.urpl.gov.pl/> (stan na 02.03.2022 r.)
59. WHO Uppsala Monitoring Centre, <https://www.who-umc.org> (stan na 02.03.2022 r.)
60. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/93239e26-e0be-47d9-e960-9a307f1c271e/sheet/33a0f58e-847c-48e2-bc81-8141c6a07727/state/analysis> (stan na 02.03.2022 r.)
61. EMA, EU/3/12/1054: Orphan designation for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121054> (stan na 03.03.2022 r.)
62. EMA, Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022_pl.pdf (stan na 03.03.2022 r.)

14.5. Piśmiennictwo do ograniczeń i dyskusji i wniosków

63. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
64. 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
65. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

67. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Vendycto® (venetoklaks)
68. Projekt programu lekowego [po konsultacjach z MZ] „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej”

14.6. Publikacje wykluczone

14.6.1. Publikacje wykluczone dla interwencji

1. Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Brzad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Nov;21(11):e830-e831. doi: 10.1016/j.clml.2021.06.010. [nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne]
2. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Du K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1188-1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-3. [nieadekwatna populacja – pacjenci z chorobami współistniejącymi]
3. Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Adhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2020; 42(10):1933-1974.e13. [nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny]
4. Farooqui AA, Ashraf A, Farooq TB, Anjum A, Rehman SU, Akbar A, Kanate A, Dean R, Ahmed MQ, Tariq MJ, Nabeel S, Faizal MS, Anwer F. Novel Targeted Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Jul;20(7):e414-e426. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.013. Epub 2020 Feb 27. [nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny]
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Du K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humenickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2223-2236. doi: 10.1036/NEJMoa1817281. [nieadekwatna populacja – pacjenci z chorobami współistniejącymi]
6. Flinn IW, Gibben JG, Dyer MS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, Hillman P, Rogers KA, Iyer SP, Quillet-Mary A, Ysebaert L, Walter HS, Verdugo M, Klein C, Huang H, Jiang Y, Lozano G, Pignataro DS, Humphrey K, Mobasher M, Kipps TJ. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019 Jun 27;133(26):2765-2773. doi: 10.1182/blood-2019-01-896290. [nieadekwatny komparator – brak]
7. Laurenti L, Scariò L, Frustaci AM, Sanna A, Iannella E, Cairò M, Finsinger P, Schifano S, Neri B, Molica S, Mauro FR. Real-world evidence on venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: The Italian experience. *Hematol Oncol.* 2023 Jan 20. doi: 10.1002/hon.3122. [nieadekwatna interwencja – różne schematy VEN w różnych populacjach]

8. Messori A. Long-term progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents: An analysis based on indirect comparisons. *Eur J Haematol.* 2023 Jan;10(1):60-66. doi: 10.1111/ejh.13873. Epub 2022 Oct 11. (nieadekwatny typ badania – list)
9. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63(8):803-43. doi: 10.2165/00003495-200363080-00005. PMID: 12662126. (nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne)
10. Molica S, Giannelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Apr;21(4):216-223. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
11. Salter B, Burns I, Fuller K, Eshaghpour A, Lionel AC, Crowther M. Tyrosine kinase inhibitors and tumor lysis syndrome in hematologic malignancies: A systemic review. *Eur J Haematol.* 2022 Aug;109(2):166-181. doi: 10.1111/ejh.13786. Epub 2022 May 24. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
12. Sheng Z, Song S, Yu M, Zhu H, Gao A, Gao W, Ran X, Huo D. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020 Dec;61(14):3432-3439. doi: 10.1080/10428194.2020.1811271. Epub 2020 Aug 30. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)

14.6.2. Publikacje wykluczone, rozpatrywane w ramach porównania pośredniego¹

13. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, Sun C, Jurczak W, Pagel JM, Ferrajoli A, Patel P, Tao L, Kuptsova-Clarkson N, Modlehi J, Furman RR. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica.* 2022 Jun 1;107(6):1333-1346. doi: 10.3324/haematol.2021.278901. (nieadekwatna populacja – chorzy uprzednio leczeni/nieleczeni – analiza zbiorcza z badań dla AKAL)
14. Burger JA, Robak T, Demirkan F, Bairney O, Moreno C, Simpson D, Munir T, Stevens DA, Dai S, Cheung LWK, Kwei K, Lai I, Hsu E, Kipps TJ, Tedeschi A. Up to 6.3 years (median 4 years) of follow-up of first-line ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and high-risk genomic features: integrated analysis of two phase 3 studies. *Leuk Lymphoma.* 2022 Jun;63(6):1373-1386. doi: 10.1080/10428194.2021.2020779. (nieadekwatna typ badania – analiza zbiorcza z badań dla IBR)
15. Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(10):1933-1974.e13. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny)
16. Sheng Z, Song S, Yu M, Zhu H, Gao A, Gao W, Ran X, Huo D. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2020 Dec;61(14):3432-3439. doi: 10.1080/10428194.2020.1811271. Epub 2020 Aug 30. (nieadekwatny typ badania – przegląd systematyczny).

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS) - analiza główna.....	15
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego (PICOS) - analiza główna - komparatory.....	17
Tabela 3. Lista badań trwających dla schematu VEN+OBI.....	21
.....	31
.....	32
.....	33
.....	34
.....	36
.....	37
.....	39
.....	42
.....	51
.....	52
.....	55
.....	60
Tabela 16. Metodologia badań klinicznych GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych.....	63
Tabela 17. Kryteria włączenia/wykluczenia stosowane w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych.....	64
Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa chorych uczestniczących w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych.....	65
Tabela 19. Charakterystyka wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniach GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN – zestawienie danych.....	66
Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych.....	68
Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych.....	69
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych.....	70
Tabela 23. Czas do następnej terapii (TINT): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych.....	71
Tabela 24. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych.....	72
Tabela 25. Metodologia badań klinicznych GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych.....	75
Tabela 26. Kryteria włączenia/wykluczenia stosowane w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych.....	76
Tabela 27. Charakterystyka wyjściowa chorych uczestniczących w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych.....	78
Tabela 28. Charakterystyka wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniach GAIA/CLL13 oraz ALLIANCE i RESONATE-2 – zestawienie danych.....	80
Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2) – zestawienie danych.....	81
Tabela 30. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE) – zestawienie danych.....	83
Tabela 31. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2) – zestawienie danych.....	83

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GALLI/CLL13) vs IBR (RESONATE-2) – zestawienie danych.....	84
Tabela 33. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GALLI/CLL13) vs IBR (ALLIANCE i RESONATE-2) – zestawienie danych.....	85
Tabela 34. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w oparciu o ChPL (34).....	88
Tabela 35. Działania niepożądane – podział na typ -u pacjentów zPBL leczonych wenetoklaksem (34).....	89
Tabela 36. Wykaz działań niepożądanych z badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu produktu Gazyvaro® do obrotu w oparciu o ChPL (35).....	94
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie OVID MEDLINE(R) (badania pierwotne i wtórne).....	105
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez OVID (badania pierwotne i wtórne).....	106
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2022, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 to October 12, 2022, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012 (badania pierwotne i wtórne).....	106
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrials.gov.....	106
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie www.clinicaltrialsregister.eu.....	106
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid MEDLINE(R) (badania pierwotne i wtórne).....	107
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez OVID (badania pierwotne i wtórne).....	108
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2022, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 to October 12, 2022, Cochrane Clinical Answers September 2022, Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012 (badania pierwotne i wtórne).....	109
Tabela 45. Charakterystyka badania GALLI/CLL13.....	112
Tabela 46. Charakterystyka badania ALLIANCE.....	117
Tabela 47. Charakterystyka badania CLL10.....	120
Tabela 48. Charakterystyka badania CLL11.....	123
Tabela 49. Charakterystyka badania ELEVATE-TN.....	125
Tabela 50. Charakterystyka badania E1912.....	131
Tabela 51. Charakterystyka badania LRF CLL4.....	133
Tabela 52. Charakterystyka badania MoBLa.....	133
Tabela 53. Charakterystyka badania RESONATE-2.....	137
Tabela 54. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL13/GALLI.....	141
Tabela 55. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: ALLIANCE.....	144
Tabela 56. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL8.....	146
Tabela 57. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL10.....	149
Tabela 58. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: CLL11.....	152
Tabela 59. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: ELEVATE-TN.....	154
Tabela 60. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: E1912.....	157
Tabela 61. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: LRF CLL4.....	159
Tabela 62. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: MoBLa.....	162
Tabela 63. Ocena ryzyka błędów systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2: RESONATE-2.....	164
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa (GALLI/CLL13).....	168

16. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

	32
	34
	36
	38
	40
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN).....	69
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN).....	69
Wykres 8. Czas do następnej terapii (TTNT): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN).....	71
Wykres 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2).....	82
Wykres 10. Przeżycie całkowite (OS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE oraz RESONATE-2).....	83
Wykres 11. Dane demograficzne dotyczące łącznej liczby przypadków zdarzeń niepożądanych w podziale na lata 2013-2023 dla produktu leczniczego Venclexta® (venetoklaks).....	92
Wykres 12. Dane demograficzne dotyczące łącznej liczby przypadków zdarzeń niepożądanych w podziale na lata 2013-2023 dla produktu leczniczego Gazyva® (obinutuzumab).....	99
Wykres 13. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla interwencji.....	110
Wykres 14. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – dla komparatora – uwzględniający wyniki poprzedniego przeglądu (do czerwca 2021 r.) oraz wyniki aktualizacji wyszukiwania od dnia 01.06.2021 r.....	111
Rysunek 1. Schemat badania GAIA/CLL13 [20]: RVE=VEN+R, GVE=VEN+OBI, GIVE=VEN+OBI+IBR.....	29
Rysunek 2. Charakterystyka interwencji stosowanych w poszczególnych ramionach badania - GAIA/CLL13 [19].....	30
Rysunek 3. Dane dotyczące rodzaju zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją system organ classes, SOC) z uwzględnieniem kategorii wiekowych dla produktu leczniczego Venclexta® (venetoklaks).....	92
Rysunek 4. Dane dotyczące rodzaju zgłoszonych zdarzeń niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją system organ classes, SOC) z uwzględnieniem kategorii wiekowych dla produktu leczniczego Gazyva® (obinutuzumab).....	99