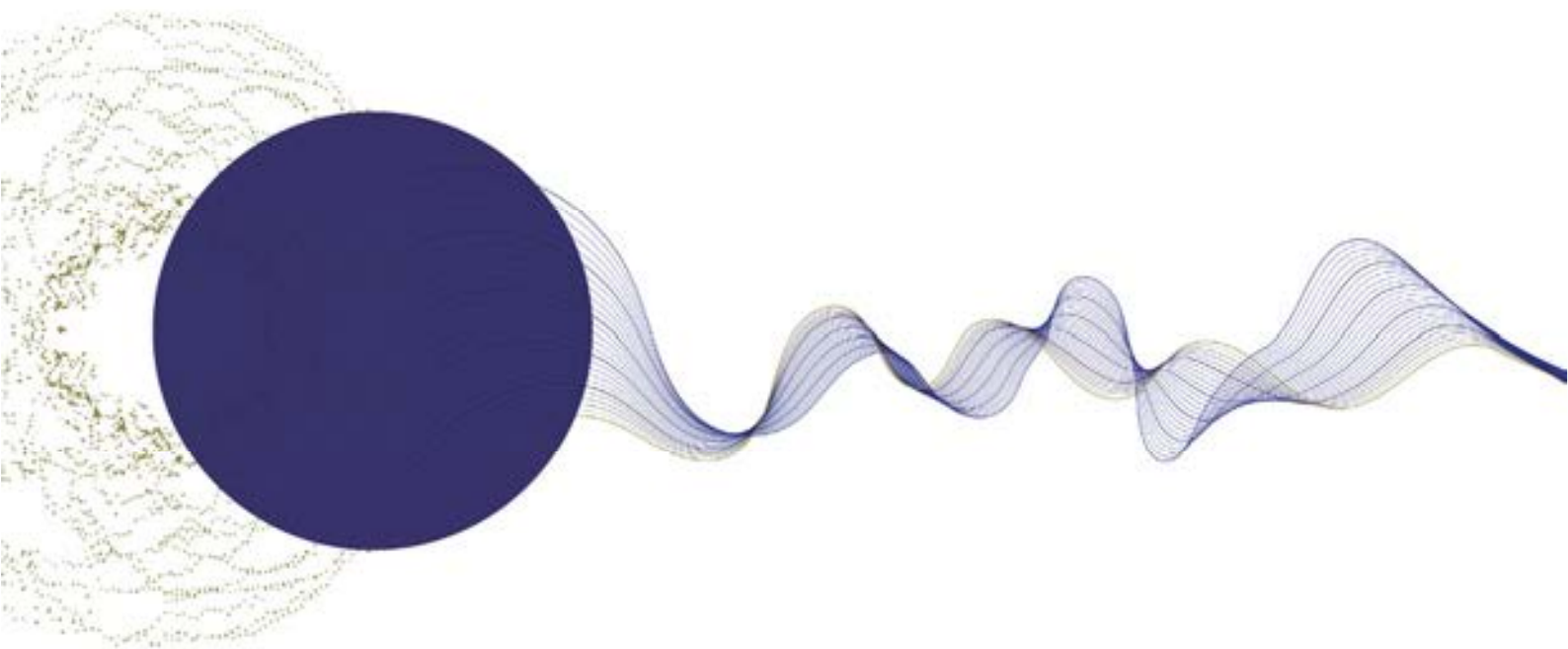




ANALIZA KLINICZNA

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®)

WERSJA 2.00,
GRUDZIEŃ 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 sierpnia 2025 r.

Dnia 03.12.2025 r. analizę zaktualizowano zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 26 listopada 2025 r. znak OTOW.423.2.3.2025.9.AM dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym analizom HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynowanie i nadzorowanie prac, formułowanie treści analizy klinicznej, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ograniczenia, dyskusja, wnioski

[REDACTED]

przeszukanie baz informacji medycznej, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i opis wyników, charakterystyka badań, porównanie pośrednie, poszerzona analiza bezpieczeństwa, ocena wiarygodności opracowań wtórnych

[REDACTED]

kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa, ocena wiarygodności opracowań wtórnych, streszczenie

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola językowa i merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeOne Medicines I GmbH

Aeschengraben 27

CH-4051 Basel

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	10
1. Wstęp	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. Problem zdrowotny	16
3. Metodyka analizy klinicznej	17
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	17
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia	17
3.3. Wyszukiwanie badań	19
3.3.1. Strategia wyszukiwania	20
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	20
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	21
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	21
3.5. Ekstrakcja danych	22
3.6. Analiza statystyczna	23
4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	26
4.1. Przeszukanie dla ocenianej interwencji (ZAN) – (przeszukanie 1)	26
4.2. Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) - aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego od Zamawiającego (przeszukanie 2)	29
4.3. Przeszukanie dla komparatorów (VEN+IBR) - (przeszukanie 3)	32
5. Charakterystyka badań	35
5.1. Badania dla interwencji	35
5.1.1. Badanie randomizowane - SEQUOIA	35
5.1.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) – Luo 2025	38
5.2. Badania dla komparatorów	39
6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji	40
6.1. Wyniki badań randomizowanych	40
6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	40
6.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)	45
6.1.3. Przeżycie całkowite (OS)	51
6.1.4. Jakość życia	54
6.1.5. Bezpieczeństwo	56
6.2. Wyniki badania RWD	65
6.2.1. Wyniki badania RWD	66
6.2.2. Wyniki badania RWD	67
6.2.3. Wyniki badania RWD	70
6.4. Wyniki porównania jakościowego	76

6.4.1.	Skuteczność.....	76
6.4.2.	Bezpieczeństwo	82
7.	Opracowania wtórne	91
8.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	96
8.1.	Zanubrutynib wobec nietolerancji na inne inhibitory BTK - IBR / AKA (BGB-3111-215).....	96
8.2.	Alerty bezpieczeństwa.....	103
8.3.	Raportowane działania niepożądane	104
8.4.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	105
9.	Ograniczenia.....	109
10.	Dyskusja	111
11.	Wnioski	117
	Bibliografia.....	118
	Spis tabel, wykresów i rysunków	128
Aneks A.	Dodatkowe informacje.....	134
A.1.	Strategia wyszukiwania badań	134
A.1.1.	Przeszukanie dla interwencji (ZAN) - (przeszukanie 1).....	134
A.1.2.	Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) - aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego (przeszukanie 2) [dane poufne].....	136
A.1.3.	Przeszukanie dla komparatorów (VEN+IBR) - (przeszukanie 3).....	137
A.2.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań dla zanubrutynibu	140
A.2.1.	Charakterystyka badania randomizowanego	140
A.2.2.	Charakterystyka badania RWD	143
A.2.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych	146
A.2.4.	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	149
A.2.5.	Ocena wiarygodności badań RWD	151
		151
		151
		155
		162
		179
A.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych dla komparatorów nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim	200
A.4.1.	Charakterystyka badań randomizowanych	200
A.4.2.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań uwzględnionych w zestawieniu jakościowym	206
A.5.	Definicje punktów końcowych.....	212
A.6.	Dodatkowe informacje do analizy klinicznej	213
A.7.	Badania wykluczone.....	215
A.7.1.	Przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	215
A.7.2.	Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) - aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego (przeszukanie 2)	224
A.7.3.	Przeszukanie dla komparatora (VEN+IBR) – przeszkowanie 3	227
A.8.	Formularze wykorzystane w analizie klinicznej	231
A.8.1.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją.....	231

A.8.2.	Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	234
A.8.3.	Formularz oceny wiarygodności badań RWD	239
A.8.4.	Formularz do ekstrakcji danych z badań	239

Indeks skrótów

ADR	Działania niepożądane (<i>Adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AKA	Akalabrutynib
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BCL-2	Białka należące do rodziny BCL2 (<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>)
bd	Brak danych
BEND	Bendamustyna
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton tyrosine kinase</i>)
BTKi	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (<i>Bruton tyrosine kinase inhibitor</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIRS	Skala oceniająca obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CLB	Chlorambucyl
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (<i>Disease control rate</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
Del17p-	Pacjenci bez del17p
Del17p+	Pacjenci z del17p

DoR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ESS	Efektywna wielkość próby (<i>Effective sample size</i>)
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIT	Pacjenci z CLL / SLL kwalifikujący się do leczenia schematem FCR
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Ocena badacza (<i>Investigator assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
IGHV	Zmienny region łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>)
IRC	Ocena niezależnej komisji (<i>Independent review committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
iv	Podanie dożylnie (<i>lac. in venam</i>)
IVRS/IWRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LSM	Średnia najmniejszych kwadratów (<i>Least Square Means</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NE	Nie do oszacowania (<i>Not estimable</i>)

NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nPR	Częściowa odpowiedź z obecnością guzków limfoidalnym w szpiku kostnym (<i>Nodular partial response</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
NYHA	Nowojorskie towarzystwo kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OB	Okres obserwacji
OBI	Obinutuzumab
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Istotność statystyczna
p.c.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PLC	Placebo
po	Podanie doustne (<i>łac. Per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem badania (<i>Per protocol analysis set</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PRI	Odpowiedź częściowa z limfocytozą (<i>Partial response with lymphocytosis</i>)
PrL	Program lekowy
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
RWD	Badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-world data</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)

SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (<i>Small lymphocytic lymphoma</i>)
SLR	Przegląd systematyczny
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza
TTR	Czas do odpowiedzi (<i>Time to Response</i>)
umIGHV	Brak mutacji IGHV
uMRD	Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa
UNFIT	Pacjenci z CLL / SLL niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks
ZAN	Zanubrutynib

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w monoterapii w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów u dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie kluczowych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz innych źródeł. Ponadto w ramach analizy klinicznej uwzględniono dostarczone przez Zamawiającego wyniki porównań pośrednich [REDACTED] oraz z wykorzystaniem uzupełniającego zestawienia jakościowego.

WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej dla ZAN odnaleziono łącznie 2 badania:

- 1 badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem (BEND+RTX) w populacji uprzednio nieleczonej, niekwalifikującej się do leczenia schematem fludarabina+cyklofosamid+rytuksymab (FCR) – populacja UNFIT – (**SEQUOIA**)
- 1 jednoramienne badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) obejmujące pacjentów uprzednio nieleczonych (**Luo 2025**).

Ponadto, w analizie klinicznej uwzględniono **8 opracowań wtórnych**, w tym 1 dokument opisujący wyniki porównania pośredniego [REDACTED], dostarczony przez Zamawiającego.

Pozostałe badania kliniczne wykorzystane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej zostały zidentyfikowane w ramach dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego oraz odpowiednich ich aktualizacji.

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego od Zamawiającego dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) oraz przeszukania baz informacji medycznej dla VEN+IBR odnaleziono łącznie **7 badań klinicznych**, w tym 2 badania dla IBR w monoterapii: RESONATE-2 (populacja UNFIT), FLAIR (populacja FIT), 1 badanie dla AKA w monoterapii: ELEVATE-TN (populacja UNFIT) [*w wyniku aktualizacji nie odnaleziono publikacji dla badania ALLIANCE opublikowanych po dacie przeszukania w dostarczonym przeglądzie systematycznym*], 2 badania dla VEN+OBI: CLL14 (populacja UNFIT), GAIA / CLL13 (populacja FIT), oraz 2 badania dla VEN+IBR: GLOW (populacja UNFIT) CAPTIVATE (populacja FIT).

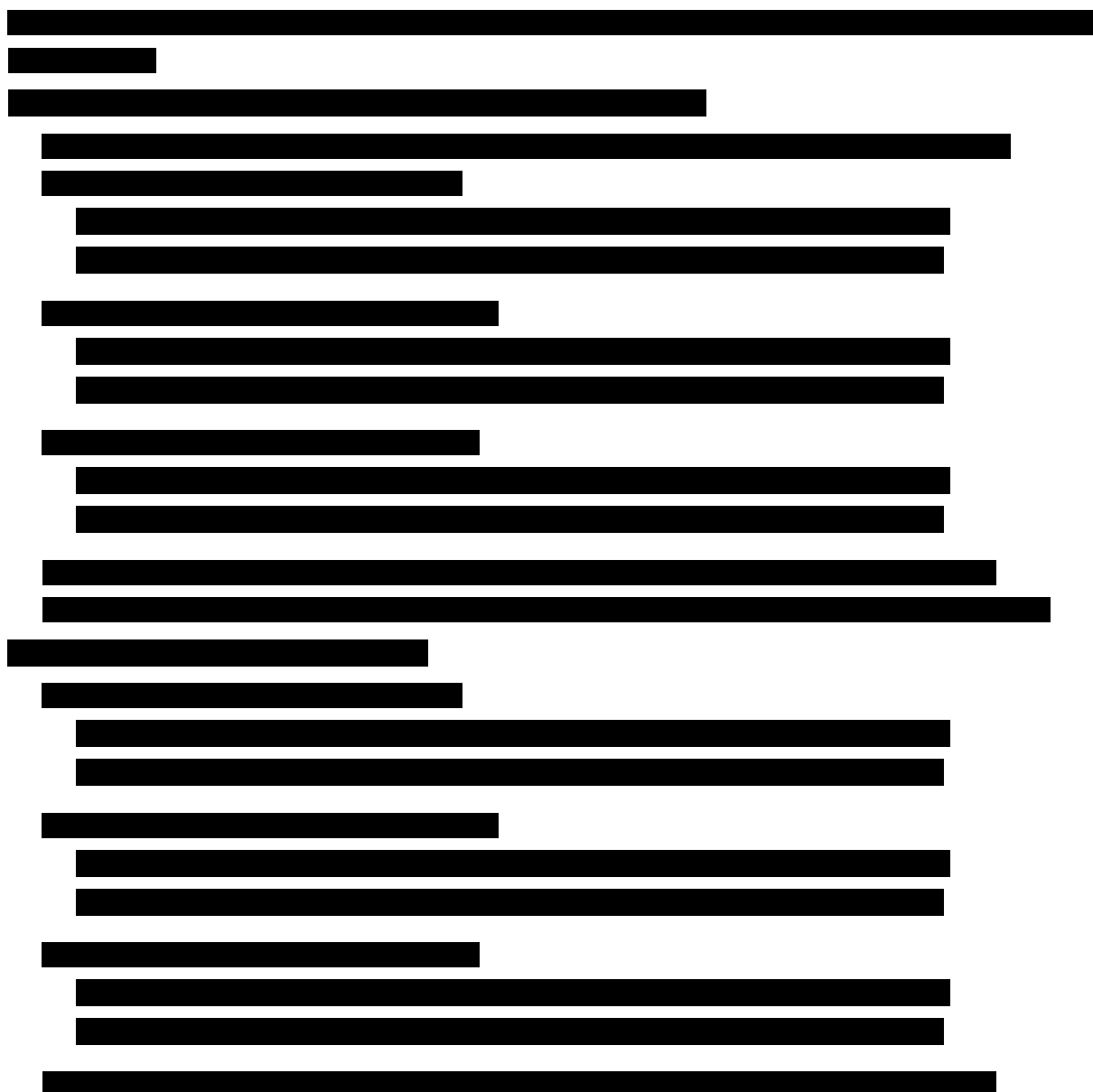
WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

W populacji uprzednio nieleczonej bez del17p wykazano przewagę ZAN nad BEND+RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - w ocenie badacza (IA): HR [95% CI] = 0,29 [0,21; 0,40], $p < 0,0001$
 - w ocenie niezależnej komisji (IRC): HR [95% CI] = 0,42 [0,28; 0,63], $p < 0,001$;
- uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR):
 - w ocenie badacza (IA): RR [95% CI] = 1,10 [1,05; 1,16], NNT [95% CI] = 12 [8; 23];
 - w ocenie niezależnej komisji (IRC): RR [95% CI] = 1,11 [1,04; 1,18], NNT [95% CI] = 11 [7; 26]
- poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 (wybrane komponenty).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ZAN a BEND+RTX w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR [95% CI] = 0,89 [0,55; 1,43]).

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



Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego dla ZAN względem innych terapii ukierunkowanych molekularnie, tj. IBR, AKA, VEN+OBI oraz VEN+IBR są zasadniczo spójne z wynikami porównania pośredniego

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

W populacji bez del17p, uprzednio nieleczonej, ZAN w porównaniu do BEND+RTX zmniejszał ryzyko:

- AE ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,66 [0,57; 0,76], NNT [95% CI] = 4 [3; 6],
- TEAE ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,82 [0,73; 0,91], NNT [95% CI] = 7 [5;13],
- TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,79 [0,72; 0,86], NNT [95% CI] = 6 [4; 9],
- TEAE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,37 [0,29; 0,47], NNT [95% CI] = 3 [3; 4],

- redukcji dawki z powodu TEAE: RR [95% CI] = 0,20 [0,13; 0,33], NNT [95% CI] = 4 [3; 5],

- ciężkich TEAE związanych z leczeniem: RR [95% CI] = 0,33 [0,21; 0,51], NNT [95% CI] = 6 [4; 8],
- AE specjalnego zainteresowania ≥ 3 . stopnia: RR [95% CI] = 0,58 [0,49; 0,70], NNT [95% CI] = 4 [3; 5].

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu do BEND+RTX istotnie rzadziej raportowano poszczególne zdarzenia hematologiczne (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowe (gorączka, reakcje związane z wlewem) oraz nudności i niedociśnienie tętnicze. Istotnie częściej odnotowywano natomiast siniaczenie, ból stawów, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, COVID-19 oraz rozwój wtórnego nowotworu skóry (rak podstawnokomórkowy), przy czym w większości zdarzenia te miały charakter łagodny, a znamienne wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia odnotowano wyłącznie dla nadciśnienia tętniczego i COVID-19.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych ZAN z del17p była zbliżona do populacji bez del17p.





Niemniej, przeprowadzone zestawienia jakościowe pomiędzy ZAN a terapiami opartymi na VEN, wskazuje, że ZAN może cechować się niższą częstością występowania AE ≥ 3 stopnia oraz szczegółowych AE, np. neutropenii czy gorączki w porównaniu do terapii VEN+OBI, a także niższą częstością występowania AE ≥ 3 stopnia oraz szczegółowych AE, np. neutropenii czy biegunki w porównaniu z VEN+IBR, przy czym ZAN może zwiększać częstość występowania SAE w porównaniu z VEN+IBR.

WYNIKI BADAŃ Z ZAKRESU RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ

W badaniu retrospektywnym Luo 2025 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ZAN u pacjentów z CLL/SLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W I linii leczenia nie osiągnięto mediany PFS ani OS (mediana obserwacji: 34,5 miesiąca), a 36-miesięczne odsetki PFS i OS wyniosły odpowiednio 84,3% i 92,3%. ZAN charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa – większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. AE ≥ 3 stopnia i SAE wystąpiły odpowiednio u 26% i 17% pacjentów. Najczęściej raportowane AE to zmęczenie, infekcje, neutropenię oraz krwawienia. Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Wyniki zidentyfikowanego badania RWD są zgodne z danymi uzyskanymi w badaniach klinicznych i tym samym potwierdzają wysoką wartość kliniczną tego leku w codziennej opiece nad pacjentami z CLL/SLL w I linii leczenia.

WYNIKI POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki badania BGB-3111-215, uwzględnionego w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa i skuteczności terapii ZAN u pacjentów – m.in. z CLL/SLL – z nietolerancją na inhibitory BTK (IBR, AKA) bez progresji choroby wskazują, że ZAN stanowi bezpieczną i skuteczną alternatywę terapeutyczną dla BTKi w tej grupie chorych. Działania niepożądane, które wcześniej doprowadziły do przerwania leczenia IBR lub AKA, rzadko nawracały podczas terapii ZAN (odpowiednio 54% i 70% pacjentów nie doświadczyło nawrotu wcześniejszego AE), a jeśli występowały ponownie, miały zwykle łagodniejsze nasilenie (nie odnotowanego żadnego AE o wyższym stopniu nasilenia niż pierwotnie). **Przebieg choroby był skutecznie kontrolowany w trakcie leczenia ZAN** (94% uzyskiwało DCR, a 64% ORR; u części chorych obserwowano także pogłębienie odpowiedzi na leczenie, tj. 32% wcześniej leczonych IBR i 26% wcześniej leczonych AKA) **co sugeruje, że pacjenci z CLL/SLL nietolerujący IBR lub AKA mogą odnieść istotne korzyści kliniczne po przejściu na leczenie ZAN.**

Dodatkowo, w ramach przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących profilu bezpieczeństwa ZAN. Jedynym wyjątkiem było ostrzeżenie wydane przez FDA, odnoszące się do konieczności oceny potencjalnych działań regulacyjnych w związku z sygnałami ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby. Należy jednak podkreślić, że ostrzeżenie to dotyczyło całej grupy leków BTKi, a nie wyłącznie ZAN.

WNIOSKI

ZAN stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia, zarówno w subpopulacji UNFIT, jak i FIT. We wnioskowanej populacji ZAN wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz czas utrzymywania się odpowiedzi w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów chemioimmunoterapii (BEND+RTX) oraz cechuje się porównywalną skutecznością do innych terapii celowanych aktualnie stosowanych w warunkach polskich.

ZAN charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do chemioimmunoterapii i innych terapii celowanych obecnie stosowanych w Polsce. ZAN cechuje się lepszą tolerancją niż pozostałe inhibitory BTK, w tym w szczególności inhibitory starszej generacji, tj. IBR, co uzasadnia także jego stosowanie w populacji nietolerującej inhibitorów BTK (bez wcześniejszej progresji choroby).

Efektywność rzeczywista terapii ZAN we wnioskowanej populacji jest zbliżona do efektywności klinicznej opisywanej w dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) w monoterapii w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów u dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL).

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)
Interwencja	Zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)
Komparatory	• ibrutynib w monoterapii (IBR), • akalabrutynib w monoterapii (AKA), • wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI), • wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (VEN+IBR) <i>[w dawkowaniu zgodnym z ChPL oraz programem lekowym (PrL) B.79.]</i>
Punkty końcowe	• przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odpowiedź na leczenie (ORR), • jakość życia, • bezpieczeństwo

2. Problem zdrowotny

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

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

Pierwszą strategię (przeszukanie 1) ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (ZAN) w populacji docelowej, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych opisujących efektywność rzeczywistą ZAN oraz przeglądów systematycznych (Tabela 2). Ponadto do analizy włączono dostarczone przez Zamawiającego porównanie pośrednie ██████████ ██████████ opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury [4].

Z uwagi na fakt, iż przegląd literatury, który posłużył do opracowania porównania pośredniego ██████████ ██████████ ██████████ oraz nie zawierał udokumentowanego przeszukania systematycznego dla jednego z interesujących komparatorów (VEN+IBR¹), w ramach niniejszej analizy klinicznej dodatkowo wykonano dwa uzupełniające wyszukiwania:

██████████ przeszukanie aktualizacyjne (przeszukanie 2) obejmujące okres ██████████ do 25 sierpnia 2025 r. ukierunkowany na identyfikację badań randomizowanych w populacji docelowej dla komparatorów takich jak: IBR, AKA oraz VEN+OBI. ██████████

¹ Porównanie pośrednie metodą MAIC dla porównania ZAN względem VEN+IBR zostało wykonane na prośbę agencji regulacyjnych w Wielkiej Brytanii, z pominięciem przeglądu systematycznego dla VEN+IBR [5].

na potrzeby niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono ocenę dostępnych dowodów naukowych dla ww. terapii w populacji FIT oparciu o opublikowane opracowania wtórne (Stożek-Tutro 2025 [6]). Wyniki przeprowadzonej walidacji wskazały,

- przeszukanie uzupełniające (przeszukanie 3) obejmujące okres do 25 sierpnia 2025 r. ukierunkowane na identyfikację badań randomizowanych w populacji docelowej dla VEN+IBR.

Do analizy klinicznej włączone zostały badania, spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Obszar	Przeszukanie dla interwencji	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)	• pacjenci poniżej 18 r.ż. • populacja mieszana, bez wyodrębnionych wyników w podgrupie dla CLL/SLL uprzednio nieleczonych
Interwencja	• zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w monoterapii [dawkowanie zgodne z ChPL]	• inna niż zdefiniowana
Komparatory	• ibrutynib w monoterapii (IBR), • akalabrutynib w monoterapii (AKA), • wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI), • wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (VEN+IBR) [dawkowanie zgodne z ChPL i PrL B.79.]	• inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe	• przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie (ORR), • jakość życia, • bezpieczeństwo	• inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	• badania randomizowane (RCT) – dopuszczano możliwość włączania dodatkowych kohort z badań randomizowanych, opisywanych jako badanie jednoramienne, • badania obserwacyjne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) – dopuszczono możliwość włączania badań bez grupy porównawczej • przeglądy systematyczne • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	• inne niż przeglądy systematyczne opracowania wtórne (np. prace poglądowe, analizy zbiorcze, komentarze i wywiady) • badania lub opracowania wtórne opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu

Tabela 3
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego od Zamawiającego (przeszukanie 2)

Kryteria selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)	• pacjenci poniżej 18 r.ż. • populacja mieszana, bez wyodrębnionych wyników w podgrupie dla CLL/SLL uprzednio nieleczonych

Kryteria selekcji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	• ibrutynib w monoterapii (IBR), • akalabrutynib w monoterapii (AKA), • wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) [dawkowanie zgodne z ChPL i PrL B.79.]	• inne niż zdefiniowane
Komparator	• dowolny, umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	• inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe	• przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo	• inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka badań	• badania randomizowane (RCT)	• badania inne niż randomizowane (np. obserwacyjne, przeglądy systematyczne);
Typ publikacji	• artykuły, abstrakty konferencyjne, publikacje pełnotekstowe	• krótkie ankiety, prace przeglądowe, listy, komentarze
Język	• angielski	• Inny niż angielski

Kryteria włączenia zostały zawężone w zakresie populacji, interwencji oraz metodyki badań w stosunku do kryteriów włączenia uwzględnionych w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Zamawiającego w zakresie odpowiadającym potrzebom niniejszej analizy klinicznej (do 25.08.2025 r.)

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 3)

Obszar	Przeszukanie dla komparatorów	
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• dorośli, uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL)	• pacjenci poniżej 18 r.ż. • populacja mieszana, bez wyodrębnionych wyników w podgrupie dla CLL/SLL uprzednio nieleczonych
Interwencja	• wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (VEN+IBR) [dawkowanie zgodne z ChPL i PrL B.79.]	• inna niż zdefiniowana
Komparatory	• dowolny umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	• inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe	• przeżycie wolne od progresji (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • bezpieczeństwo	• inne niż zdefiniowane lub brak opublikowanych wyników
Metodyka	• badania randomizowane (RCT) • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	• badania inne niż randomizowane (np. obserwacyjne, przeglądy systematyczne); • badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / materiału konferencyjnego

3.3. Wyszukiwanie badań

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

3.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych dla ocenianej interwencji – ZAN (przeszukanie 1) oraz przeszukania dla komparatorów (przeszukanie 2 i 3), przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji i interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe, połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, wykorzystaną do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji), z wyjątkiem przeszukania nr 2, które obejmowało okres [REDAKTOWANE] do 25 sierpnia 2025 r. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka ([REDAKTOWANE]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka ([REDAKTOWANE]). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach dla poszczególnych przeszukań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych:
 - Clinicaltrials.gov,

- Clinicaltrialsregister.eu,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *European Hematology Association* (EHA),
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
 - *European Society of Medical Oncology* (ESMO)
 - *American Society of Hematology* (ASH),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych:
 - *European Medicines Agency* (EMA),
 - *Food and Drug Administration* (FDA).

Ponadto uwzględniano również dokumenty dostarczone przez Zamawiającego, dotyczące przeprowadzonego porównania pośredniego (██████████) [4]. Ostatnie przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono: 25.08.2025 r. (przeszukanie 1). Szczegółowe wyniki wyszukiwania wraz z opisem wykorzystanych źródeł przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

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

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszym *opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [7]. Pozwala ona określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

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

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

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [9].

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

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (m.in. liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (■■■■) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.8.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka (■■■■).

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

3.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■). W ramach analizy statystycznej przedstawiono zarówno wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich – z dostosowaniem populacji (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*), a także bez dostosowania – zestawienie jakościowe (*naive indirect comparison*).

PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIE

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

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 365,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).
- Curve Snap v. 1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

PORÓWNIANIA POŚREDNIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie jakościowe

[REDACTED]

W związku z tym, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono zestawienie jakościowe pomiędzy ZAN a powyższymi komparatorami w celu uzupełnienia danych klinicznych. Dodatkowo z uwagi na brak porównań pośrednich metodą MAIC w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa pomiędzy ZAN a terapii opartymi na VEN, wykonano również uzupełniające zestawienie jakościowe w tym obszarze. Dodatkowo zostały również wykonane zestawienia dla ZAN i komparatorów tj. IBR, AKA (skuteczność i bezpieczeństwo) oraz VEN+OBI, VEN+IBR (skuteczność) w możliwe najdłuższych dostępnych horyzontach czasowych.

W zestawieniu jakościowym w miarę możliwości w pierwszej kolejności korzystano z prac o zbliżonych okresach obserwacji i leczenia zarówno w zakresie oceny skuteczności jak i oceny profilu bezpieczeństwa. Wyjątek pod tym względem stanowią zestawienia dla oceny profilu bezpieczeństwa dla porównań ZAN z terapiami opartymi na VEN, tj. VEN+OBI i VEN+IBR, których stosowanie jest

ograniczone w czasie. W tym przypadku korzystano z prac, w których okres obserwacji (raportowania danych nt. bezpieczeństwa) był zbliżony do okresu leczenia danym schematem terapeutycznym opartym na VEN. Zakres punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w zestawieniu jakościowym został dostosowany do punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim [REDACTED].

Na potrzeby interpretacji wyników zestawienia jakościowego przyjęto arbitralnie, że różnice na poziomie $\geq 15\%$ będą uznawane za istotne pomiędzy porównywanymi terapiami.

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

4.1. Przeszukanie dla ocenianej interwencji (ZAN) –

(przeszukanie 1)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 592 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 1 333 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 141 publikacji. Kryteria włączenia spełniło łącznie 10 badań (37 publikacji), w tym:

- 1 badanie randomizowane **SEQUOIA** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo ZAN u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (26 publikacji),
- 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (**RWD**) – Luo 2025, jednoramienne dla ZAN obejmujące uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (2 publikacje),
- 8 przeglądów systematycznych, w tym przegląd systematyczny wraz z porównaniem pośrednim ([REDACTED]) dostarczony przez Zamawiającego (9 publikacji).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 5). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1.1).

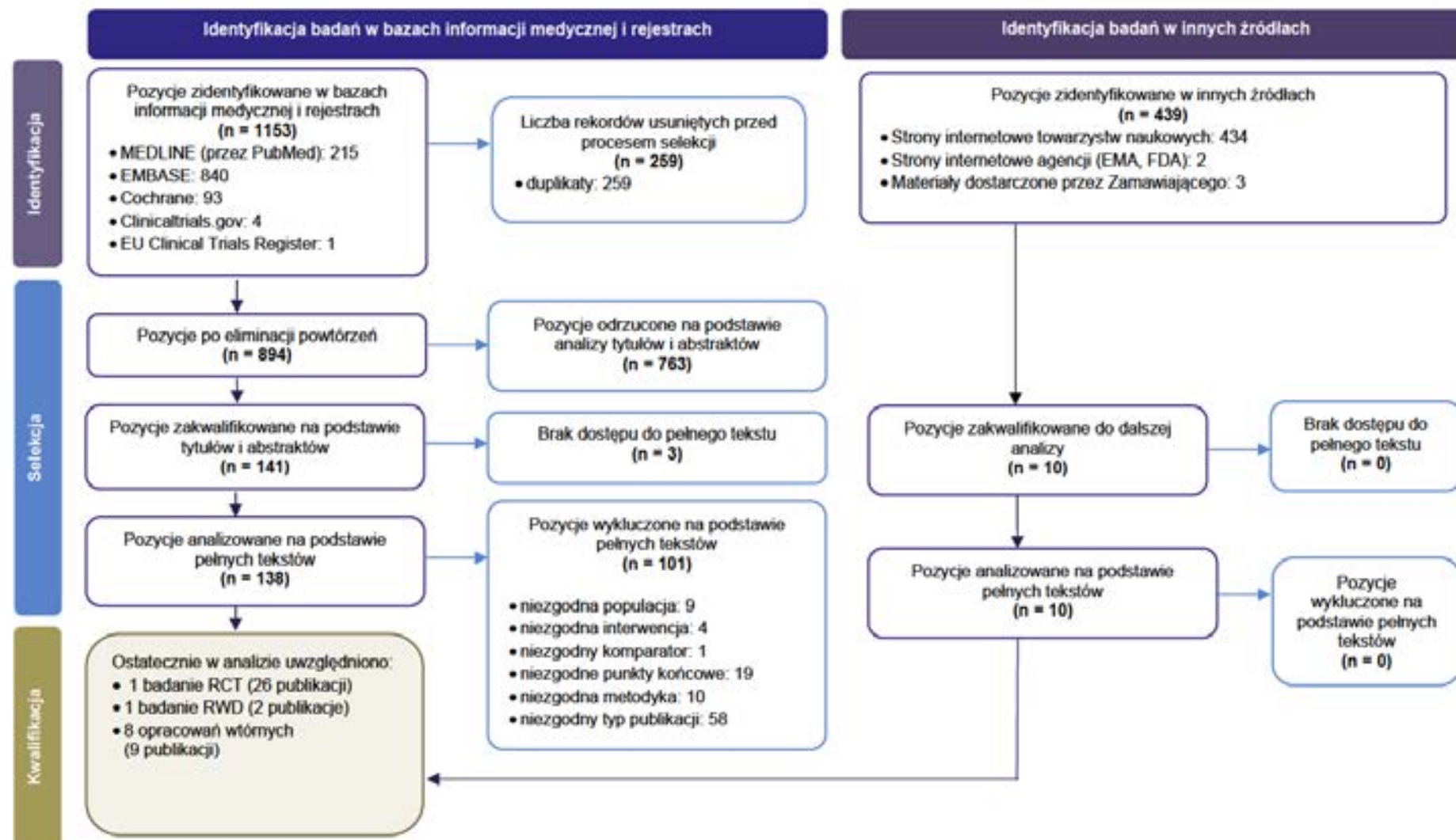
Tabela 5.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
SEQUOIA	Brown 2020	Abstrakt do badania SEQUOIA	[10]
	Brown 2023	Abstrakt do badania SEQUOIA	[11]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
	EMA 2022	Raport EMA dla zanubrutynibu	[13]
	FDA 2023	Raport FDA dla zanubrutynibu	[14]
	Ghia 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[15]
	Ghia 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania SEQUOIA	[16]
	Greil 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[17]
	Kahl 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[18]
	Munir 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[19]
	Munir 2023	Abstrakt do badania SEQUOIA	[20]
	NA 2023	Korekta do publikacji głównej (Tam 2022)	[21]
	NCT03336333	Raport NCT do badania SEQUOIA	[22]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Ramakrishnan 2023	Abstrakt do badania SEQUOIA	[23]
	Robak 2022	Abstrakt do badania SEQUOIA	[24]
	Shadman 2024	Abstrakt do badania SEQUOIA	[25]
	Shadman 2025	Publikacja pełnotekstowa do badania SEQUOIA	[26]
	Shadman 2025a	Abstrakt do badania SEQUOIA	[27]
	Tam 2019	Abstrakt do badania SEQUOIA	[28]
	Tam 2021	Publikacja pełnotekstowa do badania SEQUOIA	[29]
	Tam 2021a	Abstrakt do badania SEQUOIA	[30]
	Tam 2022	Publikacja główna do badania SEQUOIA	[31]
		Abstrakt do badania SEQUOIA	[32]
	Tam 2025	Prezentacja konferencyjna zawierająca wyniki badania SEQUOIA	[33]
		Poster do badania SEQUOIA	[34]
	Tam 2025a	Analiza trzech badań dla zanubrutynibu, w tym badania SEQUOIA (manuskrypt)	[35]
Badania nierandomizowane			
	Luo 2025	Badanie RWD	[36]
	Luo 2023	Abstrakt do badania Luo 2025	[37]
Opracowania wtórne			
	Liu 2025	Przegląd systematyczny z NMA	[38]
	Mahadevia 2025	Przegląd systematyczny z MA	[39]
	Mahadevia 2023	Abstrakt do przeglądu systematycznego Mahadevia 2025	[40]
	Stozek-Tutro 2025	Przegląd systematyczny z NMA	[6]
	Stozek-Tutro 2024	Przegląd systematyczny z NMA	[41]
	Wen 2025	Przegląd systematyczny z NMA	[42]
	Yin 2024	Przegląd systematyczny z MA	[43]
	Salmerón-Navas 2024	Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim MAIC (ZAN vs IIR)	[44]
			[4]

MAIC – metoda dostosowania populacji (*matching-adjusted indirect comparison*); NMA – meta-analiza sieciowa (*network meta-analysis*); MA – meta-analiza (*meta-analysis*); SLR – przegląd systematyczny

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA – przeszukiwanie dla interwencji (przeszukiwanie 1)



Data ostatniego przeszukania: 25.08.2025 r.

4.2. Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego od Zamawiającego (przeszukanie 2)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2 178 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 1 864 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 57 publikacji. Kryteria włączenia spełniło łącznie 5 badań RCT (31 publikacji), w tym:

- **CLL14** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo VEN+OBI u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL (9 publikacji),
- **ELEVATE-TN** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo AKA u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL (10 publikacji),
- **FLAIR** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo IBR w monoterapii u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (2 publikacje)².
- **GAIA / CLL13** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo VEN+OBI u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL (5 publikacji),
- **RESONATE-2** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo IBR u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (5 publikacji).

W przeszukaniu aktualizacyjnym nie odnaleziono dodatkowych publikacji dla badania randomizowanego ALLIANCE, opisującego skuteczność i bezpieczeństwo IBR u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL, które uwzględniono w porównaniu pośrednim [REDACTED].

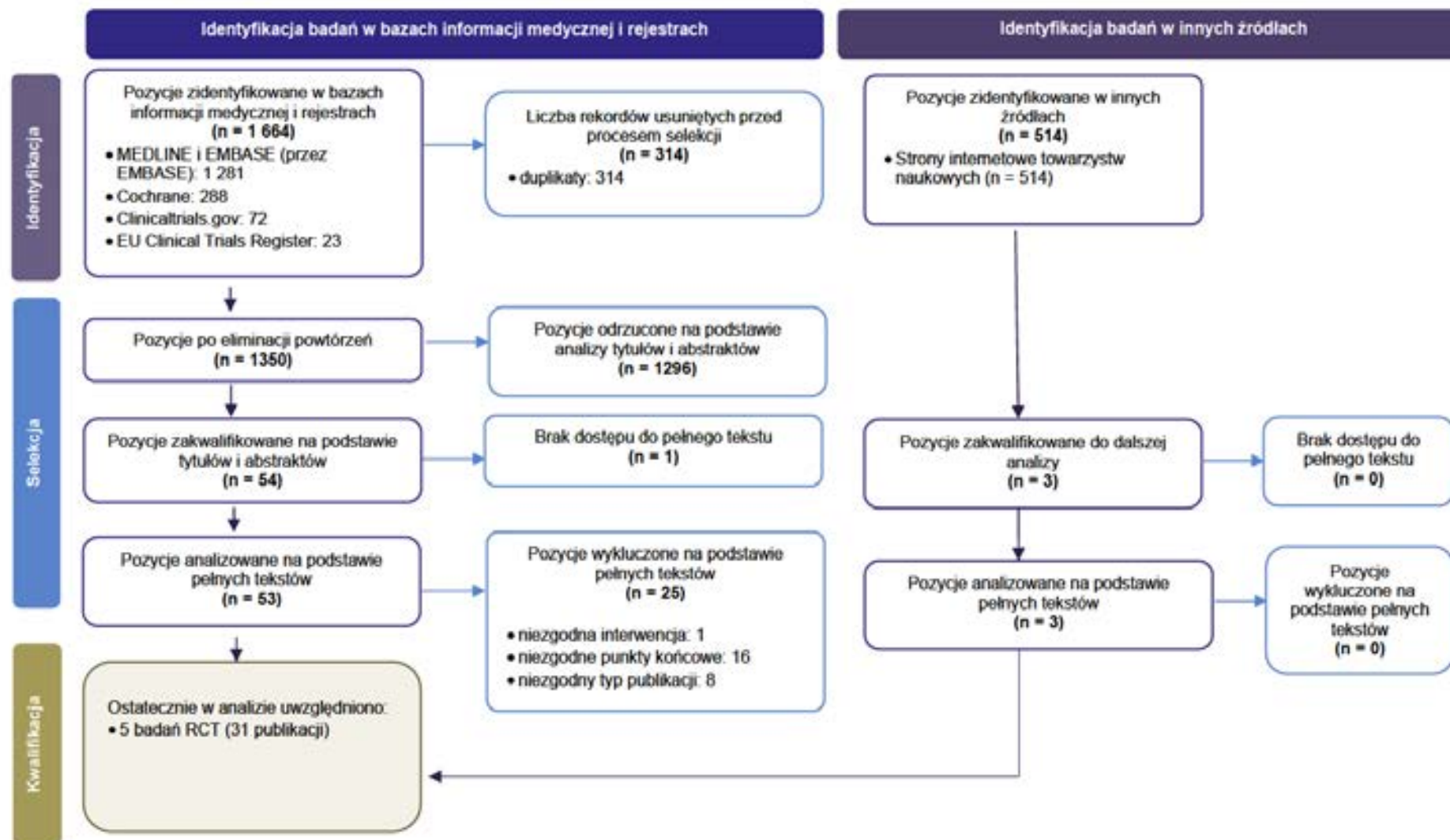
Poniżej zamieszczono diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 2) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 6). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1.2).

² W badaniu FLAIR również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo VEN+IBR, natomiast ramię to zostało wykluczone z dalszej analizy, ze względu na niezgodny z zarejestrowanym sposób dawkowania.

Tabela 6.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
CLL14	Al-Sawaf 2024	Publikacja pełnotekstowa do badania CLL14	[45]
	Al-Sawaf 2024	Abstrakt do badania CLL14	[46]
	Al-Sawaf 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania CLL14	[47]
	Al-Sawaf 2023a	Korekta do badania Al-Sawaf 2023	[48]
	Al-Sawaf 2023b	Abstrakt do badania CLL14	[49]
	Al-Sawaf 2023c	Abstrakt do badania CLL14	[50]
	Al-Sawaf 2022a	Abstrakt do badania CLL14	[51]
	Al-Sawaf 2022b	Abstrakt do badania CLL14	[52]
	NCT02242942	Raport NCT do badania CLL14	[53]
ELEVATE-TN	Martens 2024	Abstrakt do badania ELEVATE-TN	[54]
	Martens 2022	Abstrakt do badania ELEVATE-TN	[55]
	Martens 2022a	Abstrakt do badania ELEVATE-TN	[56]
	Sharman 2025	Manuskrypt do badania ELEVATE-TN	[57]
	Sharman 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania ELEVATE-TN	[58]
	Sharman 2023a	Abstrakt do badania ELEVATE-TN	[59]
	Sharman 2022	Publikacja pełnotekstowa do badania ELEVATE-TN	[60]
	Sharman 2022a	Abstrakt do badania ELEVATE-TN	[61]
	Follows 2023	Abstrakt do analizy post hoc badania ELEVATE-TN	[62]
FLAIR	NCT02475681	Raport NCT do badania ELEVATE-TN	[63]
	Munir 2025	Publikacja pełnotekstowa do badania FLAIR	[64]
	Hillmen 2022	Abstrakt do badania FLAIR	[65]
GAIA / CLL13	Eichhorst 2023	Publikacja główna do badania GAIA / CLL13	[66]
	Fürstenau 2024	Publikacja pełnotekstowa do badania GAIA / CLL13	[67]
	Fürstenau 2023	Abstrakt do badania GAIA / CLL13	[68]
	Fürstenau 2022	Abstrakt do badania GAIA / CLL13	[69]
	NA 2024	Korekta do Fürstenau 2024	[70]
RESONATE-2	Barr 2022	Publikacja pełnotekstowa do badania RESONATE-2	[71]
	Burger 2024	Abstrakt do badania RESONATE-2	[72]
	Burger 2025	Manuskrypt do badania RESONATE-2	[73]
	Tedeschi 2015	Abstrakt do badania RESONATE-2	[74]
	Woyach 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania RESONATE-2	[75]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)



Data ostatniego przeszukania: 25.08.2025 r.

4.3. Przeszukanie dla komparatorów (VEN+IBR) – (przeszukanie 3)

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1 371 pozycji bibliograficznych dla przeszukania ukierunkowanego na odnalezienie dowodów naukowych dla VEN+IBR. Po usunięciu duplikatów pozostało 1 148 pozycji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 94 publikacje. Kryteria włączenia spełniło łącznie 52 publikacji dla 2 badań RCT (Tabela 7):

- **CAPTIVATE** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo VEN+IBR u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (35 publikacji),
- **GLOW** – opisujące skuteczności i bezpieczeństwo VEN+IBR u uprzednio nieleczonych pacjentów z CLL/SLL (17 publikacji).

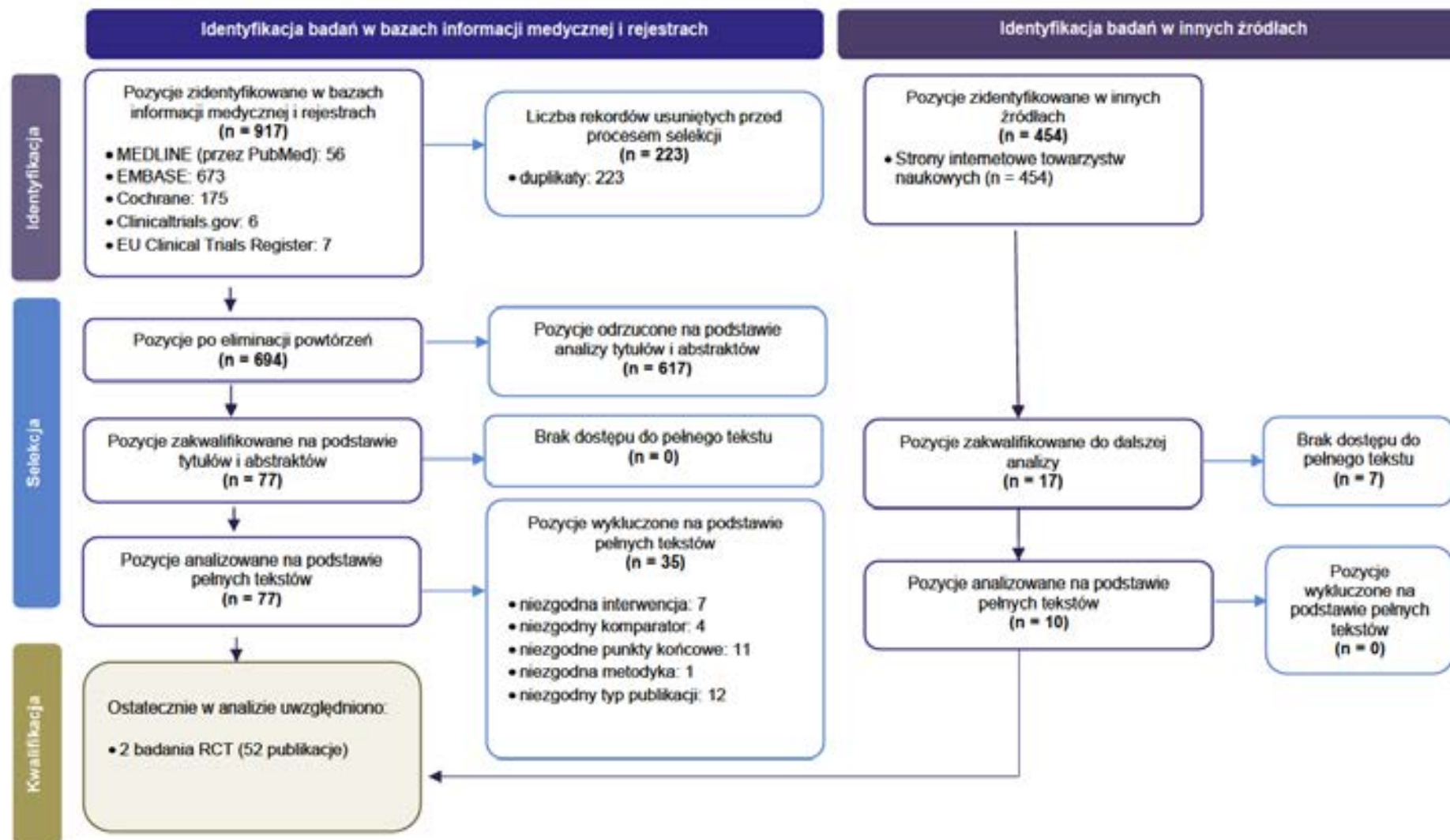
Poniżej zamieszczono schemat PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji (Rysunek 3). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.7.3).

Tabela 7.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania randomizowane			
CAPTIVATE	Allan 2021	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[76]
	Allan 2022	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[77]
	Allan 2022a	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[78]
	Allan 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania CAPTIVATE	[79]
	Barr 2022	Publikacja pełnotekstowa do badania CAPTIVATE	[80]
	Barr 2023	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[81]
	Barrientos 2022	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[82]
	Croner 2022	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[83]
	EUCTR2016-002293-12-ES	Raport EUCR do badania CAPTIVATE	[84]
	Ghia 2018	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[85]
	Ghia 2021	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[86]
	Ghia 2021a	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[87]
	Ghia 2023	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[88]
	Ghia 2023a	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[89]
	Ghia 2025	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[90]
	Ghia 2025	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[91]
	Jacobs 2024	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[92]
	Moreno 2022	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[93]
	Moreno 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania CAPTIVATE	[94]
	NA 2021	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[95]
	NCT02910583	Raport CT do badania CAPTIVATE	[96]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Siddiqi 2020	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[97]
	Siddiqi 2023	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[98]
	Solman 2022	Abstrakt do publikacji Moreno 2023	[99]
	Tam 2019	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[100]
	Tam 2021	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[101]
	Tam 2022	Publikacja pełnotekstowa do badania CAPTIVATE	[102]
	Wierda 2018	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[103]
	Wierda 2020	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[104]
	Wierda 2021	Publikacja główna do badania CAPTIVATE	[105]
	Wierda 2021a	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[106]
	Wierda 2022	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[107]
	Wierda 2024	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[108]
	Wierda 2024a	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[109]
	Wierda 2024b	Abstrakt do badania CAPTIVATE	[110]
GLOW	Kater 2021	Abstrakt do badania GLOW	[111]
	Kater 2022	Publikacja główna do badania GLOW	[112]
	Kater 2023	Abstrakt do badania GLOW	[113]
	Kater 2023a	Abstrakt do badania GLOW	[114]
	Kater 2023b	Abstrakt do badania GLOW	[115]
	Moreno 2023	Abstrakt do badania GLOW	[116]
	Moreno 2024	Abstrakt do badania GLOW	[117]
	Munir 2021	Abstrakt do badania GLOW	[118]
	Munir 2022	Abstrakt do badania GLOW	[119]
	Munir 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania GLOW	[120]
	Munir 2023a	Abstrakt do badania GLOW	[121]
	NCT03462719	Raport CT do badania GLOW	[122]
	Niemann 2024	Abstrakt do badania GLOW	[123]
	Niemann 2023	Publikacja pełnotekstowa do badania GLOW	[124]
	Niemann 2022	Abstrakt do badania GLOW	[125]
	Ossorio Prendes 2024	Abstrakt do badania GLOW	[126]
	Ossorio Prendes 2024	Abstrakt do badania GLOW	[127]

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA (przeszukanie 3)



Data ostatniego przeszukania: 25.08.2025 r.

5. Charakterystyka badań

5.1. Badania dla interwencji

5.1.1. Badanie randomizowane – SEQUOIA

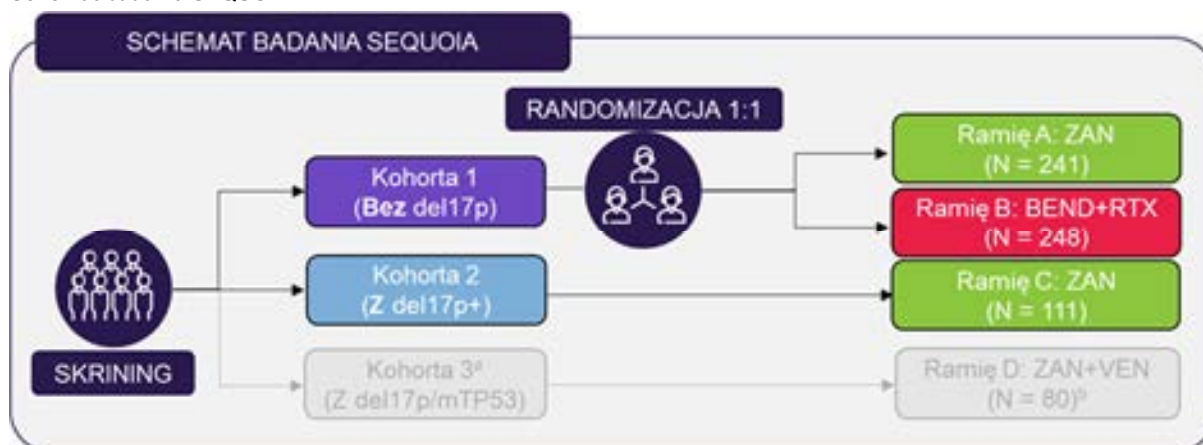
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, zidentyfikowano 1 międzynarodową, wieloośrodkową, niezaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną fazy III (podtyp IIA wg AOTMiT) – SEQUOIA, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN u pacjentów z uprzednio nieleczoną CLL/SLL, u których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

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

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

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

Rysunek 4.
Schemat badania SEQUOIA



a) rekrutacja do kohorty 3 rozpoczęła się po zakończeniu rekrutacji do ramienia C;
b) planowana liczebność próby.

Do kohorty 1 łącznie zakwalifikowano 479 pacjentów (ZAN: 241, BEND+RTX: 238) bez del17p, natomiast do kohorty 2 – 111 chorych z del17p. Badanie przeprowadzono w populacji chorych z CLL lub SLL, przy czym pacjenci z CLL stanowili znaczącą większość włączonych uczestników (90–92%). Mediana wieku chorych wynosiła 70 lat dla wszystkich ramion, a pacjenci w wieku ≥65 lat stanowili 81–86% badanych. Większość chorych cechowała się również dobrym i bardzo dobrym stanem sprawności ogólnej wg ECOG, tj. 0 i 1 (87–94%) oraz niskim lub umiarkowanym zaawansowaniem klinicznym CLL wg skali Binet (65–71%). Charakterystyki wyjściowe pacjentów w kohorcie 1 były dobrze zbalansowane pomiędzy ramionami (Tabela 8).

Tabela 8.
Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SEQUOIA

Kohorta	Ramie	N	Wiek w latach		Stan sprawności ECOG [%]			CLL [%]	Binet [%]		Zaburzenia cytogenetyczne [%]			
			Mediana	≥65 [%]	0	1	2		A/B	C	Del17p	Del11q	mTP53	umiGHV
1	ZAN	241	70	81	46	48	6	92	71	29	1*	18	6	53
	BEND+RTX	238	70	81	42	49	8	92	71	29	0	19	6	52
2	ZAN	111	70	86	40	48	13	90	65	35	99 ^b	33	43	60

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

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

W grupie interwencji, niezależnie od rodzaju kohorty, stosowano zanubrutynib w dawce 160 mg, doustnie, 2 razy na dobę (łącznie 320 mg/dobę) do stwierdzenia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku kohorty 1, schemat terapeutyczny w ramieniu kontrolnym obejmował podawanie bendamustyny w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1–2 każdego cyklu oraz rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. dzień przed lub w dniu rozpoczęcia pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1. każdego kolejnego cyklu. Leczenie schematem BEND+RTX kontynuowano łącznie przez 6 cykli, trwających po 28 dni (Rysunek 5). W przypadku potwierdzonej centralnie progresji u pacjentów z grupy BEND+RTX (ocena progresji przez niezależną komisję oraz spełnienie wymagań dla oceny bezpieczeństwa i parametrów laboratoryjnych), protokół badania dopuszczał zmianę leczenia na ZAN (*cross-over*).

Data odcięcia dla najnowszej analizy statystycznej dla badania SEQUOIA przypada na 30 kwietnia 2024 r., dla którego mediana okresu obserwacji wynosiła 61,2 mies. w kohorcie 1 oraz 65,8 mies. w kohorcie 2. Z kolei mediana okresu leczenia ZAN w kohorcie 1 wynosiła 60,5 mies., natomiast dane te były niedostępne dla kohorty 2.

W ramach oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie odstępstw od stosowanych interwencji, co związane było z dużą nierównowagą w zakresie stosowanych kointerwencji pomiędzy ramionami w kohorcie 1 (Tabela 9).

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki badań wraz z pełną oceną wiarygodności zostały przedstawione w Aneksie (Rozdz. A.2).

Rysunek 5.
Schemat leczenia w badaniu SEQUOIA

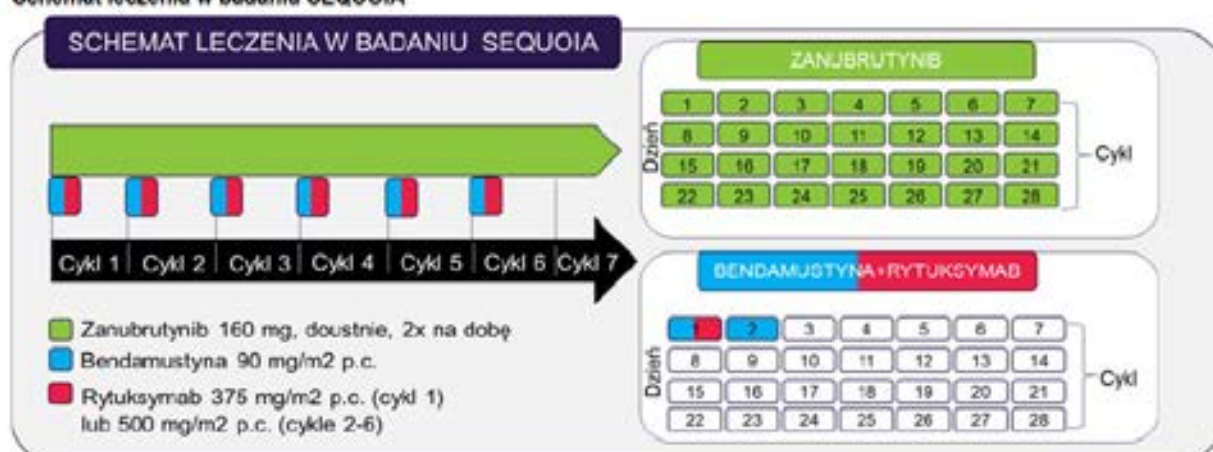


Tabela 9.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB2

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

5.1.2. Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) – Luo 2025

Badanie Luo 2025 to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie retrospektywne typu RWD (real-world data) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ZAN u pacjentów z CLL/SLL (podtyp IVB wg AOTMiT).

W badaniu Luo 2025 nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego, natomiast ocenie w podlegały punkty końcowe tj. PFS, OS i ORR oceniane wg iwCLL 2018, a także bezpieczeństwo oceniane wg klasyfikacji iwCLL 2018 dla toksyczności hematologicznej oraz NCI-CTCAE wersja 5.0. Badanie zostało sfinansowane w ramach chińskich programów rządowych.

Do badania Luo 2025 włączono 138 pacjentów z CLL/SLL, z czego 90 pacjentów było uprzednio nieleczonych, natomiast 48 pacjentów było z nawrotem lub opornością choroby. Dostępne były także analizy w podgrupach wyróżnionych m.in. ze względu na wcześniejszą terapię. Nie podano informacji nt. statusu sprawności (FIT/UNFIT), co oznacza, że badanie przeprowadzono na populacji ogólnej. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia ZAN wyniosła 68 lat, a mężczyźni stanowili 67% populacji. Wśród 109 pacjentów, dla których dostępne były dane genetyczne, u 25% zidentyfikowano delecję i/lub mutację mTP53. Odsetek pacjentów z aberracją mTP53 wynosił 22% w podgrupie uprzednio nieleczonych oraz 31% w podgrupie nawrotowej/opornej. Ponadto, 29 z 67 oznaczonych pacjentów (43%) miało umIGVH (charakterystykę pacjentów szczegółowo opisano w Aneksie, Rozdz. A.2.2).

Autorzy badania nie podają informacji nt. dawkowania ZAN, natomiast u 28 pacjentów stosowano zredukowaną dawkę – 80 mg ZAN dwa razy dziennie. Informacja ta wskazuje, że pozostali pacjenci prawdopodobnie przyjmowali ZAN w standardowej dawce tj. 320 mg raz na dobę lub 160 mg dwa razy dziennie.

Mediana okresu obserwacji w badaniu Luo 2025 wyniosła 36,8 [95% CI: 34,5; 39,1] mies. (data odcięcia danych: 15 września 2024 r.). Wiarygodność ww. badania oceniono jako umiarkowaną (6/8 pkt wg skali NICE, Aneks, Rozdz. A.2.5, Tabela 77).

5.2.Badania dla komparatorów

BADANIA UWZGLĘDNIONE W MAIC

BADANIA NIEUWZGLĘDNIONE W MAIC

W wyniku przeszukania systematycznego dla komparatorów zidentyfikowano dodatkowo dwa wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badania kliniczne dla komparatorów (podtyp IIA wg AOTMiT), które są źródłem danych dla skuteczności i bezpieczeństwa VEN+OBI – GAIA (CLL13) oraz IBR w monoterapii – FLAIR w populacji FIT z CLL/SLL. W badaniu FLAIR również uwzględniono VEN+IBR, natomiast ramię to zostało wykluczone z dalszej analizy, ze względu na niezgodny z zarejestrowanym sposób dawkowania. Najważniejsze informacje nt. charakterystyk włączonych badań, charakterystyki analizowanych populacji, metodyki oraz oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.4).

6. Wyniki analizy klinicznej dla interwencji

6.1. Wyniki badań randomizowanych

6.1.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów stosujących ZAN w porównaniu z BEND+RTX (Tabela 10), zarówno w ocenie niezależnej komisji (IRC, Wykres 1), jak i badacza (IA, Wykres 2). W przypadku pacjentów stosujących ZAN najnowsze dane wskazują, że mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 33,7 mies. w ocenie niezależnej komisji i 44,1 mies. w ocenie badacza i bez dostosowania do COVID-19.

Odsetki przeżyć w kolejnych punktach czasowych również były numerycznie wyższe dla ZAN w porównaniu z BEND+RTX (Tabela 11). Dla 3-letniego okresu obserwacji, estymowany odsetek przeżyć wolnych od progresji dla terapii ZAN wynosił ponad 80% i był około 2-krotnie wyższy niż w ramieniu BEND+RTX, co jest różnicą znamioną klinicznie.

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

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p*	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]*		
Ocena badacza (IA)								
PFS	Analiza I / 07.05.2021	241	bd	238	bd	0,42 [0,27; 0,66]	0,00011	[31]
		241	NE [NE; NE]	238	33,7 [28,4; 33,7]	0,42 [0,27; 0,66]	<0,001	[13]
	Analiza II / 07.03.2022	241	NE [NE; NE]	238	39,2 [33,7; NE]	0,33 [0,22; 0,48]	bd	[13]
	Analiza III / 31.10.2022	241	NR [bd]	238	42,2 [bd]	0,30 [0,21; 0,43]	bd	[20]
	Analiza IV / 30.04.2024	241	NR [bd]	238	44,1 [38,4; 55,6] ^b bd ^c	0,29 [0,21; 0,40] ^b 0,25 [0,17; 0,35] ^c	<0,0001 bd	[25, 26]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p ^a	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Ocena niezależnej komisji (IRC)								
PFS	Analiza I / 07.05.2021	241	NR [NE; NE]	238	NR [28,1; NE]	0,42 [0,28; 0,63] ^a	<0,0001	[12, 31]
		241	NR [NE; NE]	238	33,7 [28,1; NE]	0,42 [0,28; 0,63] ^a	<0,0001	[13]

a) wartości raportowane przez autorów badania;

b) bez dostosowania COVID-19;

c) z dostosowaniem COVID-19;

d)

e) wyniki analizy per protocol: 0,43 [0,29; 0,64], p < 0,001

Tabela 11.

Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN % [95% CI] ^a	BEND+RTX % [95% CI] ^a	p	Ref.
Ocena badacza (IA)						
PFS	Analiza I / 07.05.2021	12	95,8 [92,4; 97,7]	91,2 [86,6; 94,3]	bd	[13]
		■	■	■	■	■
		24	87,7 [82,1; 91,6]	76,5 [69,6; 82,1]	bd	[31]
		■	■	■	■	■
	36	84,5 [77,8; 89,3]	0,0 [NE; NE]	bd	[13]	
	Analiza II / 07.03.2022	12	95,8 [92,4; 97,7]	91,2 [86,6; 94,3]	bd	[13]
		24	89,0 [84,3; 92,4]	78,3 [72,1; 83,3]	bd	[13]
		36	83,6 [77,4; 88,2]	55,1 [46,7; 62,8]	bd	[13]
	Analiza IV / 30.04.2024	54	80 [74; 85] ^b	45 [38; 51] ^b	bd	[25, 26]
			83,2 [78; 88] ^c	45,2 [38; 52] ^c	bd	[25, 26]
			75,8 [69; 81] ^b	40,1 [33; 47] ^b	bd	[25, 26]
		60	78,7 [72; 84] ^c	40,6 [33; 48] ^c	bd	[25, 26]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
PFS	Analiza I / 07.05.2021	12	94,5 [90,8; 96,8]	90,2 [85,4; 93,5]	bd	[13]
		18	91,9 [87,7; 94,8]	80,5 [74,4; 85,2]	bd	[13]
		24	85,5 [80,1; 89,6]	69,5 [62,4; 75,5]	bd	[13]
		30	81,5 [74,6; 86,6]	54,4 [43,8; 63,9]	bd	[13]
		36	81,5 [74,6; 86,6]	40,8 [17,5; 63,1]	bd	[13]

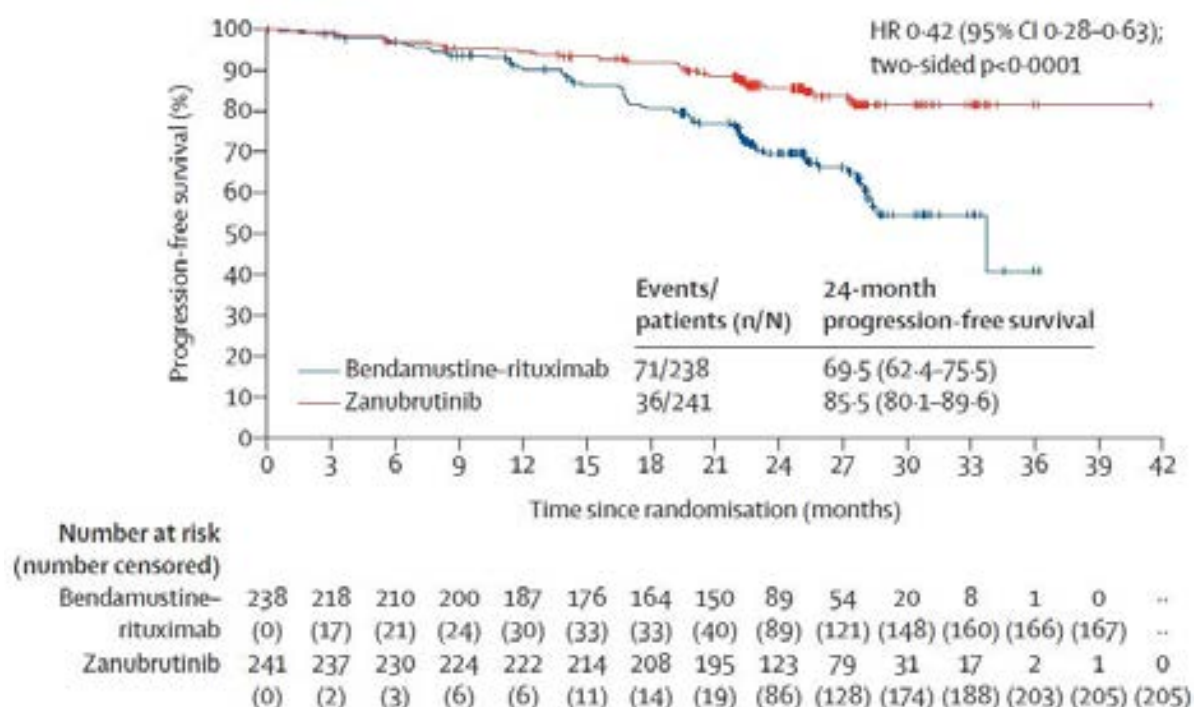
a) wartości estymowane

b) bez dostosowania do COVID-19

c) z dostosowaniem do COVID-19

Wykres 1.

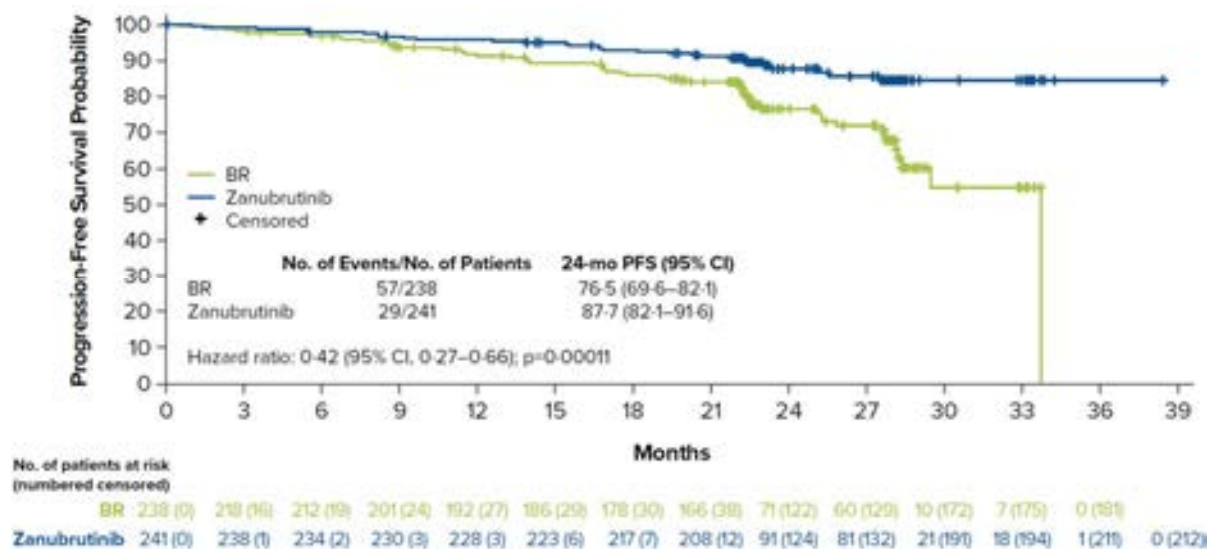
Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza I / data odcięcia danych: 7 maja 2021

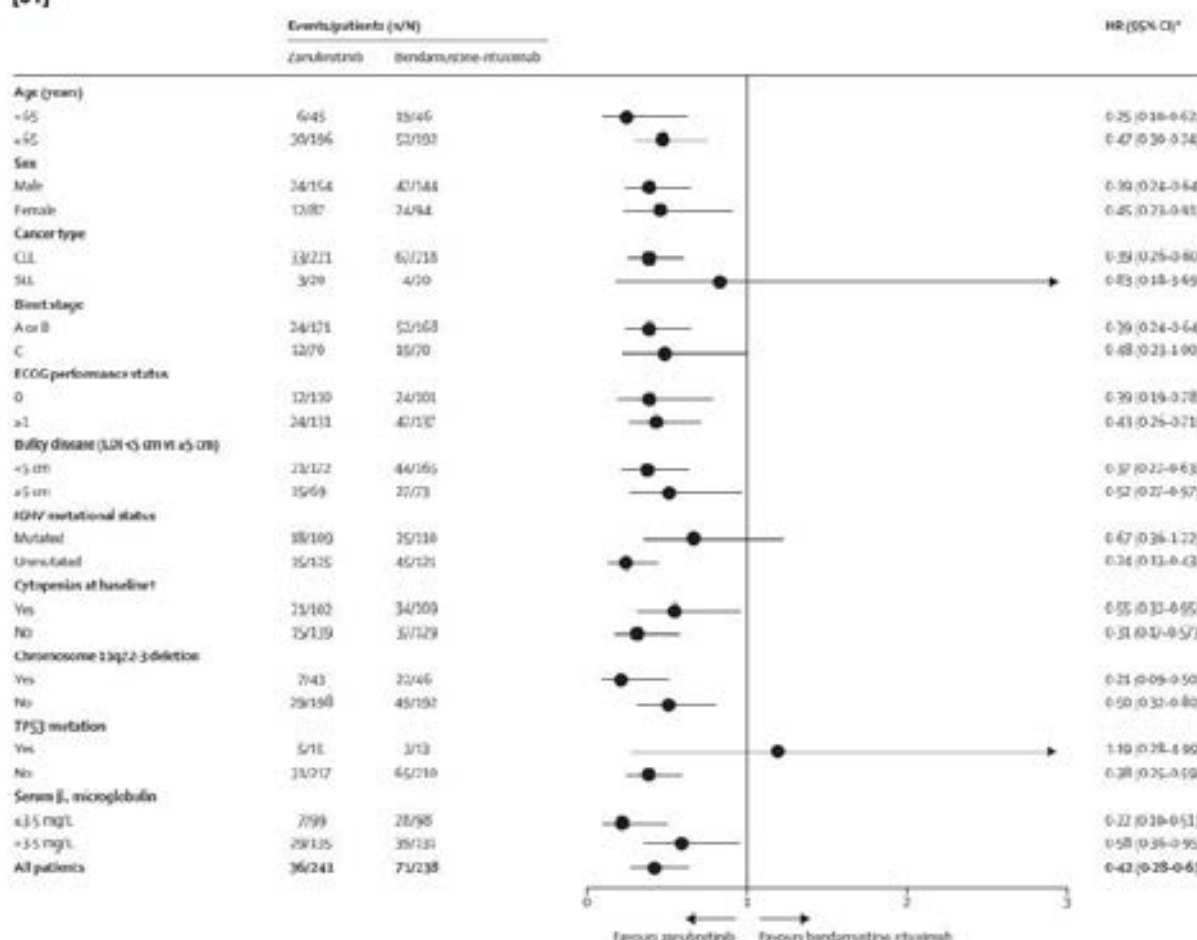
Wykres 2.

Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza I / data odcięcia danych: 7 maja 2021

Rysunek 6.
Przeżycie wolne od progresji (IRC) w podgrupach w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza I / data odcięcia danych: 7 maja 2021.

PACJENCI Z DEL17P

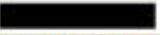
Wyniki w populacji z del17p były porównywalne do tych uzyskanych w populacji bez del17p. Mediana PFS nie została osiągnięta (Tabela 12) zarówno w ocenie badacza (Wykres 4), jak i niezależnej komisji (Wykres 3). Estymowany odsetek 36-mies. przeżyć wolnych od progresji wynosił [redacted] w ocenie badacza oraz 84,9% w ocenie niezależnej komisji (Tabela 13) i był zbliżony do wyniku uzyskanego dla populacji bez del17p (odpowiednio 83,6% i 81,5%). Wyniki późniejszych analiz cząstkowych również wskazują na porównywalny odsetek przeżyć wolnych od progresji po 42 i 60 miesiącach obserwacji, zarówno w populacji pacjentów z del17p, jak i bez tej aberracji.

Tabela 12.
Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
PFS	Analiza II / 15.04.2020	109	NR	241	NE [NE; NE]	[13, 29]
	Analiza III / 07.05.2021	110	NR [NE; NE]	241	NE [NE; NE]	[13, 31]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
	Analiza V / 30.04.2024	110	NR [bd]	241	NR [bd]	[26, 27]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
PFS	Analiza II / 07.05.2021	110	NR [NE; NE]	241	NR [NE; NE]	[13, 31]

Tabela 13.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN		Ref.
			Del17p+	Del17p-	
			% [95% CI]*	% [95% CI]*	
Ocena badacza (IA)					
PFS	Analiza II / 15.04.2021	12	94,5 [88,2; 97,5]	-	[29]
		18	88,6 [79,0; 94,0]	-	[29]
	Analiza III / 07.05.2021	12		95,8 [92,4; 97,7]	[12, 13]
					[12]
		24	87,0 [79,0; 92,1]	87,7 [82,1; 91,6]	[31]
					[12]
					[12]
	Analiza IV / 31.10.2022	42	79,4 [bd]	82,4 [bd]	[20]
	Analiza V / 30.04.2024	60	72,2 [62,4; 79,8] ^a	75,8 [69; 81] ^a	[25–27]
			73,0 [63,3; 80,6] ^c	78,7 [72; 84] ^c	[25–27]
Ocena niezależnej komisji (IRC)					
PFS	Analiza III / 07.05.2021	12	93,6 [87,0; 96,9]	94,5 [90,8; 96,8]	[13]
					[12]
		24	88,9 [81,3; 93,6]	85,5 [80,1; 89,6]	[13]
					[12]
		36	84,9 [76,0; 90,8]	81,5 [74,6; 86,6]	[13]

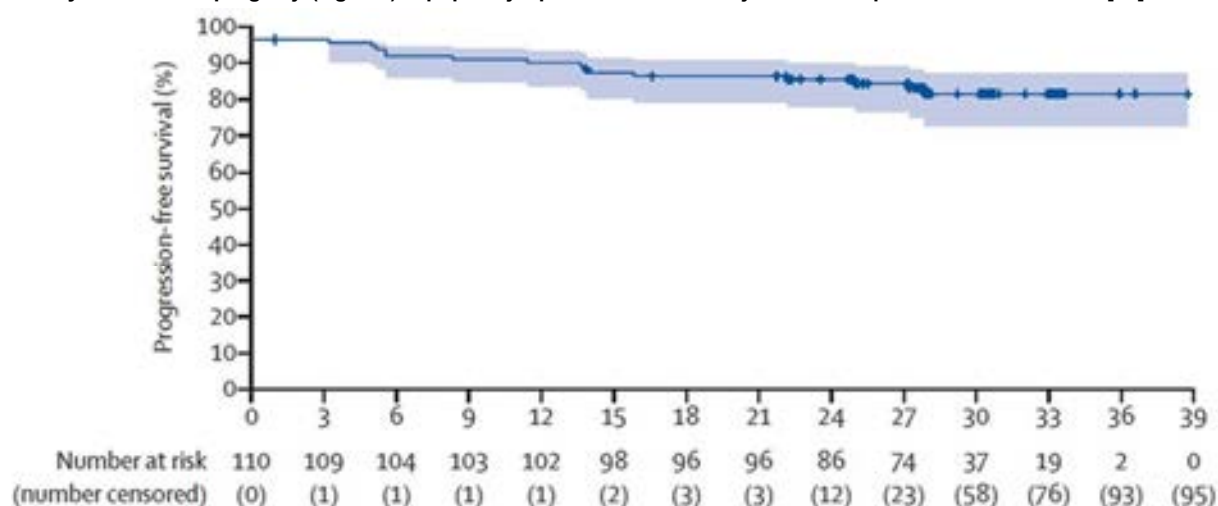
a) wartości estymowane

b) bez dostosowania do COVID-19

c) z dostosowaniem do COVID-19

Wykres 3.

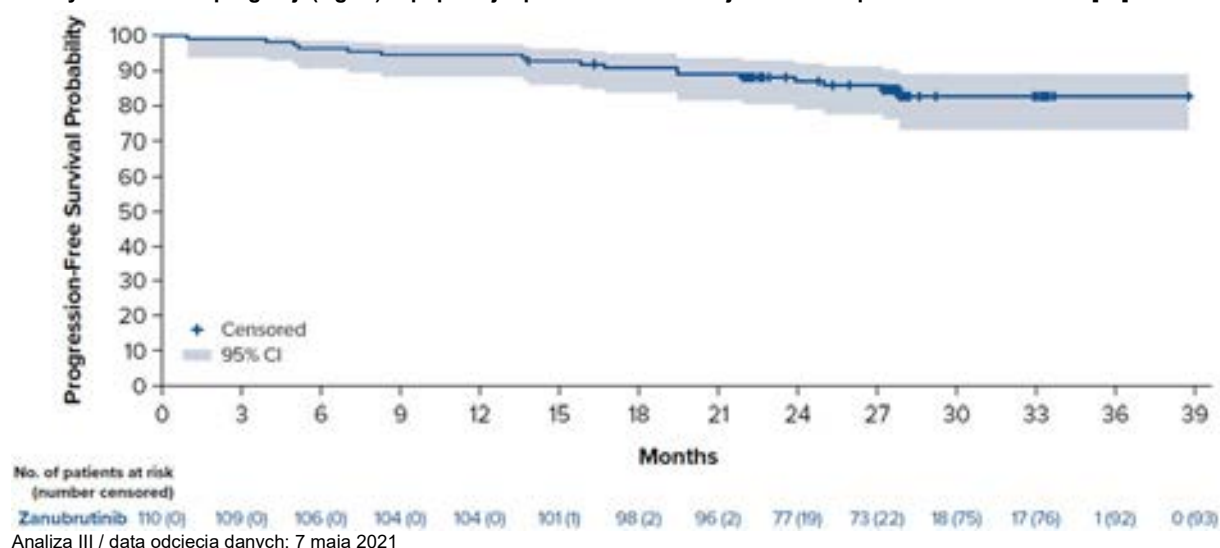
Przeżycie wolne od progresji (wg IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza III / data odcięcia danych: 7 maja 2021

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji (wg IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza III / data odcięcia danych: 7 maja 2021

6.1.2. Odpowiedź na leczenie (ORR)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji pacjentów bez del17p, odsetek pacjentów z ogólną oraz częściową odpowiedzią na leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie ZAN w porównaniu z BEND+RTX, zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji (Tabela 14). Częstość uzyskiwania odpowiedzi całkowitej była jednak istotnie niższa dla ZAN w porównaniu z BEND+RTX w pierwszych analizach cząstkowych, niemniej najnowsze analizy cząstkowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy grupami.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) nie została osiągnięta w grupie ZAN, natomiast dla BEND+RTX wynosiła 30,6 mies. (Tabela 15) zarówno w ocenie niezależnej komisji (Wykres 5), jak i w ocenie badacza (Wykres 6).

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p*	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Ocena badacza (IA)							
ORR	Analiza I / 07.05.2021	235/241 (98)	211/238 (89)	1,10 [1,05; 1,16]	NNT = 12 [8; 23]	bd	[31]
CR+CRi		22/241 (9)	44/238 (18)	0,49 [0,31; 0,80]	NNH = 10 [6; 30]	bd	[31]
PR		204/241 (85) ^a	149/238 (63) ^a	1,35 [1,21; 1,51]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[31]
nPR		5/241 (2)	18/238 (8)	0,27 [0,10; 0,73]	NNH = 18 [10; 59]	bd	[31]
PR-L		4/241 (2)	0/238 (0)	8,89 [0,48; 164,19]	0,02 [-0,001; 0,03]	bd	[31]
CR+CRi	Analiza III / 31.10.2022	42/241 (17)	52/238 (22)	0,80 [0,55; 1,15]	-0,04 [-0,12; 0,03]	bd	[20]
ORR	Analiza IV / 30.04.2024	235/241 (98)	211/238 (89)	1,10 [1,05; 1,16]	NNT = 12 [8; 23]	bd	[26]
CR+CRi		50/241 (21)	56/238 (24)	0,88 [0,63; 1,23]	-0,03 [-0,10; 0,05]	bd	[26]
Ocena niezależnej komisji (IRC)							
ORR	Analiza I / 07.05.2021	228/241 (95)	203/238 (85)	1,11 [1,04; 1,18]	NNT = 11 [7; 26]	bd	[31]
CR		16/241 (7)	36/238 (15)	0,44 [0,25; 0,77]	NNH = 11 [7; 33]	bd	[31]
PR		206/241 (85)	153/238 (64)	1,33 [1,19; 1,48]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[31]
nPR		3/241 (1)	14/238 (6)	0,21 [0,06; 0,73]	NNH = 21 [12; 74]	bd	[31]
PR-L		3/241 (1)	0/238 (0)	6,91 [0,36; 133,12]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd	[31]

CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej, nPR – częściowa odpowiedź z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym, PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytosą
a) wartości raportowane przez autorów badania;
b) dwunastu pacjentów z grupy leczonej ZAN oraz 13 pacjentów z grupy BEND+RTX nie zostało poddanych wymaganemu badaniu szpiku w celu potwierdzenia CR

Tabela 15.
Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie	p	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI]		
Ocena badacza (IA)								
TTR	Analiza I / 07.05.2021	■	■	■	■	■	■	[12]
		■	■	■	■	■	■	[12]
DoR	Analiza I / 07.05.2021	235	NR [NE; NE]	211	30,6 [26,2; NE]	bd	bd	[31]
Ocena niezależnej komisji (IRC)								
TTR	Analiza I / 07.05.2021	■	■	■	■	■	■	[12]
		■	■	■	■	■	■	[12]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie HR [95% CI]	p	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]			
DoR	Analiza I / 07.05.2021	228	NR [NE; NE]	203	30,6 [25,5; NE]	bd	bd	[31]

*Mediana (zakres)

a) dla ORR z uwzględnieniem PR-L;

b) dla ORR bez uwzględniania PR-L

Tabela 16.

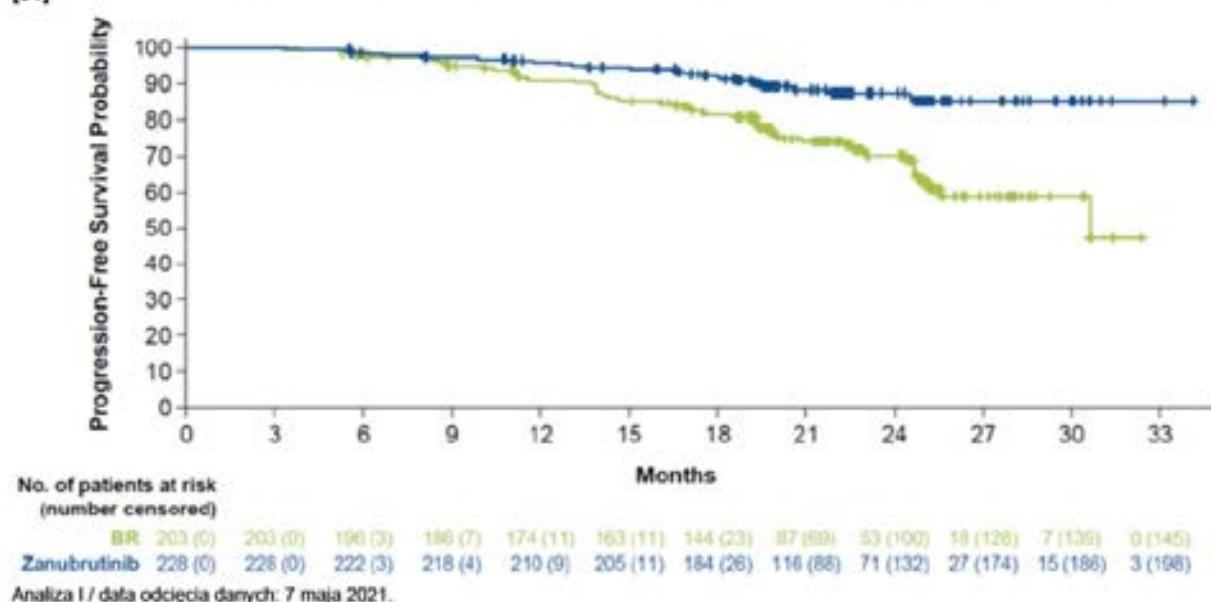
Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
Ocena badacza (IA)						
DoR						[12]
						[12]
						[12]
						[12]
						[12]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
DoR						[12]
						[12]
						[12]
						[12]
						[12]

a) wartości estymowane

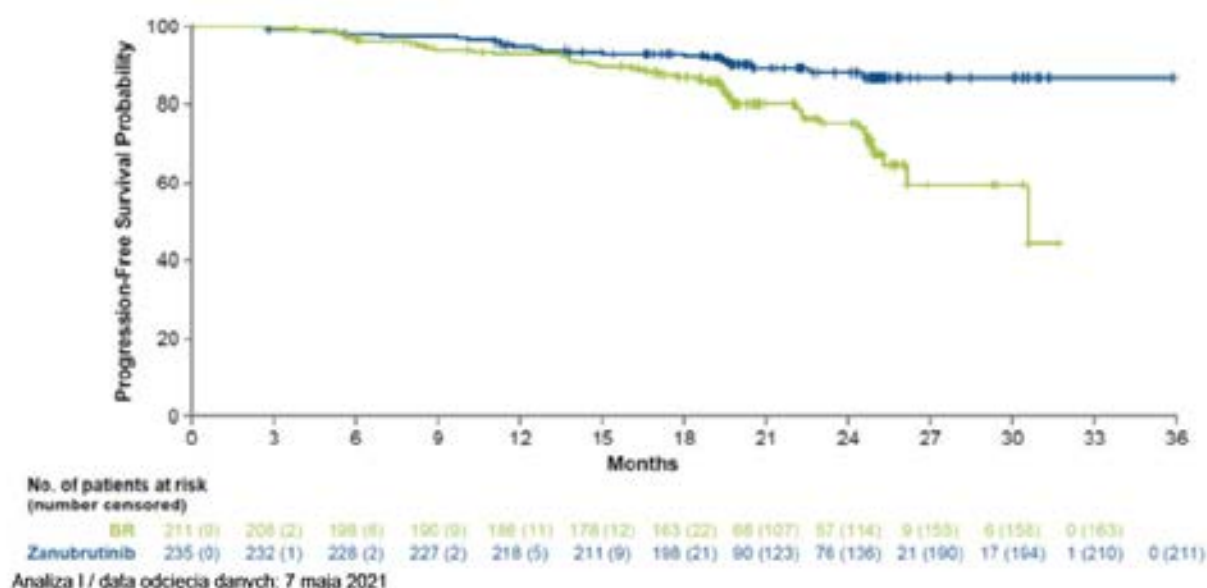
Wykres 5.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (wg IRC) w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Wykres 6.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



PACJENCI Z DEL17P

U chorych z potwierdzoną obecnością del17p, wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji bez del17p. Zastosowanie ZAN u pacjentów z del17p pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u niemal wszystkich pacjentów (IA: 97%, IRC: 90%) (Tabela 17). Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił niespełna 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (Tabela 18), zarówno w ocenie niezależnej komisji (Wykres 7), jak i w ocenie badacza (Wykres 8). Z kolei 30-mies. szacowane odsetki utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosiły [redacted] oraz 88,1% w ocenie niezależnej komisji (Tabela 19).

Tabela 17.

Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		Ref.
		Del17p+	Del17p-	
		n/N (%)	n/N (%)	
Ocena badacza (IA)				
ORR	Analiza I / 19.04.2019	83/90 (92)	-	[28]
CR		0/90 (0)	-	[28]
PR		68/90 (76)	-	[28]
PR-L		15/90 (17)	-	[28]
ORR	Analiza II / 15.04.2020	103/109 (95)	-	[29]
CR+CRI		4/109 (4)	-	[29]
PR		95/109 (87)*	-	[29]
PR-L		4/109 (4)	-	[29]
ORR	Analiza III / 07.05.2021	106/110 (96)	235/241 (98)	[31]
CR+CRI		10/110 (9)	22/241 (9)	[31]
PR		91/110 (83)	204/241 (85)*	[31]
nPR		4/110 (4)	5/241 (2)	[31]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		Ref.
		Del17p+	Del17p-	
		n/N (%)	n/N (%)	
PR-L		1/110 (1)	4/241 (2)	[31]
CR+CRi	Analiza IV / 31.10.2022	16/110 (15)	42/241 (17)	[20]
ORR		107/110 (97)	235/241 (98)	[26, 33]
CR+CRi		20/110 (18)	50/241 (21)	[26, 33]
nPR		3/110 (3)	-	[33]
PR	Analiza V / 30.04.2024	84/110 (76)	-	[33]
PR-L		0/110 (0)	-	[33]
SD		2/110 (2)	-	[33]
PD		1/110 (1)	-	[33]
Ocena niezależnej komisji (IRC)				
ORR		99/110 (90)	228/241 (95)	[31]
CR		7/110 (6)	16/241 (7)	[31]
PR	Analiza III / 07.05.2021	88/110 (80)	206/241 (85)	[31]
nPR		2/110 (2)	3/241 (1)	[31]
PR-L		2/110 (2)	3/241 (1)	[31]

CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej, nPR – częściowa odpowiedź z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym, PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytosą, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby

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

b) 12 (5,0%) pacjentów z grupy bez del17p 13 (5,5%) i 3 (2,7%) pacjentów z grupy z del17p nie przeszło wymaganego badania szpiku kostnego w celu potwierdzenia CR

Tabela 18.
Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
Ocena badacza (IA)						
DoR	Analiza II / 15.04.2020	103	NR	-	-	[29]
	Analiza III / 07.05.2021	106	NR [NE; NE]	235	NR [NE; NE]	[31]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	103 ^a	2,8 (1,9–16,5)*	235	2,9 (2,0–8,7)**	[29]
		99 ^b	2,9 (1,9–16,5)*	231	5,5 (2,0–22,5) ^{ab}	[29]
Ocena niezależnej komisji (IRC)						
DoR	Analiza III / 07.05.2021	99	NR [NE; NE]	228	NR [NE; NE]	[31]
TTR	Analiza III / 07.05.2021	99 ^a	2,9 (1,9–19,4)*	228	██████████	[12, 13]
		97 ^b	2,9 (1,9–13,9)*	225	██████████	[12, 13]

*Mediana (zakres).

a) dla ORR z uwzględnieniem PR-L;

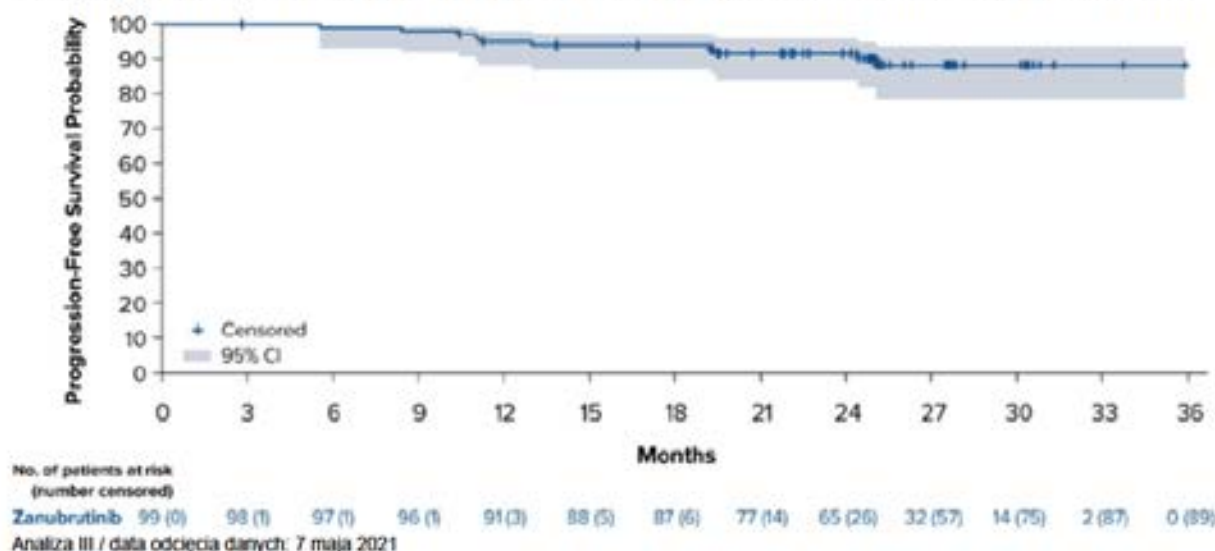
b) dla ORR bez uwzględniania PR-L

Tabela 19.
Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN		Ref.
			Del17p+	Del17p-	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
Ocena badacza (IA)					
DoR	Analiza II / 19.04.2020	12	92,8 [85,4; 96,5]	-	[29]
		18	84,0 [67,5; 92,6]	-	[10]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[12]
Ocena niezależnej komisji (IRC)					
DoR	Analiza III / 07.05.2021	12	94,9 [88,1; 97,8]	[REDACTED]	[12, 13]
		18	93,8 [86,8; 97,2]	[REDACTED]	[12, 13]
		24	91,6 [83,9; 95,7]	[REDACTED]	[12, 13]
		30	88,1 [78,5; 93,6]	[REDACTED]	[12, 13]
		36	NE [NE; NE]	[REDACTED]	[12, 13]

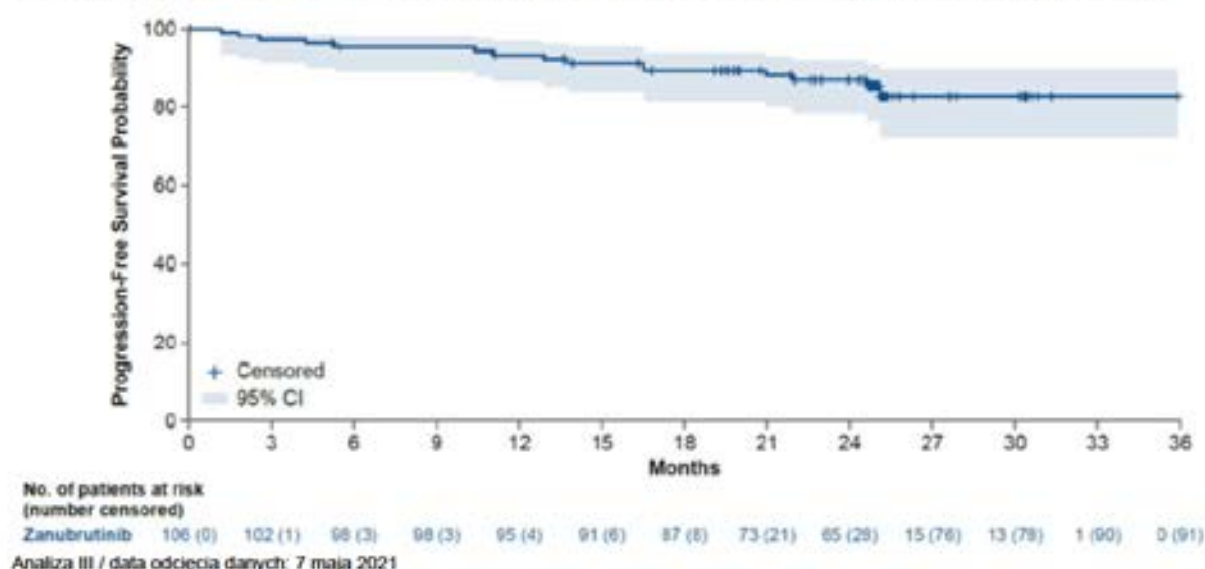
a) wartości estymowane

Wykres 7.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Wykres 8.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]



6.1.3. Przeżycie całkowite (OS)

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów pomiędzy ZAN a BEND+RTX (Tabela 20, Wykres 9). Szacowane odsetki przeżyć dla poszczególnych okresów obserwacji również były zbliżone w obydwu grupach (Tabela 21).

Tabela 20.

Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	ZAN		BEND+RTX		Porównanie		p*	Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a			
OS	Analiza I / 07.05.2021	241	NR [NE; NE]	238	NR [30,6; NE]	1,07 [0,51; 2,22]	0,87	[31]	
		241	NE [NE; NE]	238	37,8 [37,8; NE]	1,07 [0,51; 2,22]	0,5672	[13]	
	Analiza II / 07.03.2022	241	NE [NE; NE]	238	NE [NE; NE]	0,93 [0,52; 1,67]	bd	[13]	
	Analiza III / 31.10.2022	241	NR [bd]	238	NR [bd]	0,87 [0,50; 1,48]	bd	[20]	
	Analiza IV / 30.04.2024	241	NR [bd]	238	NR [bd]	0,89 [0,55; 1,43] ^b	0,3090	[26]	
						0,73 [0,43; 1,24] ^c	bd	[26]	

a) wartości raportowane przez autorów badania

b) bez dostosowania do COVID-19

c) z dostosowaniem do COVID-19

Tabela 21.

Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
OS	Analiza I / 07.05.2021	■	■	■	■	[12]
		■	■	■	■	[12]

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN	BEND+RTX	p	Ref.
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a		
		24	94,3 [90,4; 96,7]	94,6 [90,6; 96,9]	bd	[31]
		■	■	■	■	[12]
		■	■	■	■	[12]
Analiza II / 07.03.2022		12	98,3 [95,6; 99,4]	96,4 [93,0; 98,2]	bd	[13]
		24	94,5 [90,7; 96,8]	94,6 [90,7; 96,9]	bd	[13]
		36	90,9 [86,3; 94,0]	89,5 [84,2; 93,1]	bd	[13]
Analiza III / 31.10.2022		42	89,4 [bd]	88,3 [bd]	bd	[20]
		54	88 [83; 91] ^b	86 [91; 90] ^b	bd	[25; 26]
Analiza IV / 30.04.2024			91,3 [87; 94] ^c	87,8 [83; 92] ^c	bd	[25; 26]
			85,8 [81; 90] ^b	85,0 [80; 89] ^b	bd	[25; 26]
		60	89,4 [84; 93] ^b	86,8 [81; 91] ^b	bd	[25; 26]

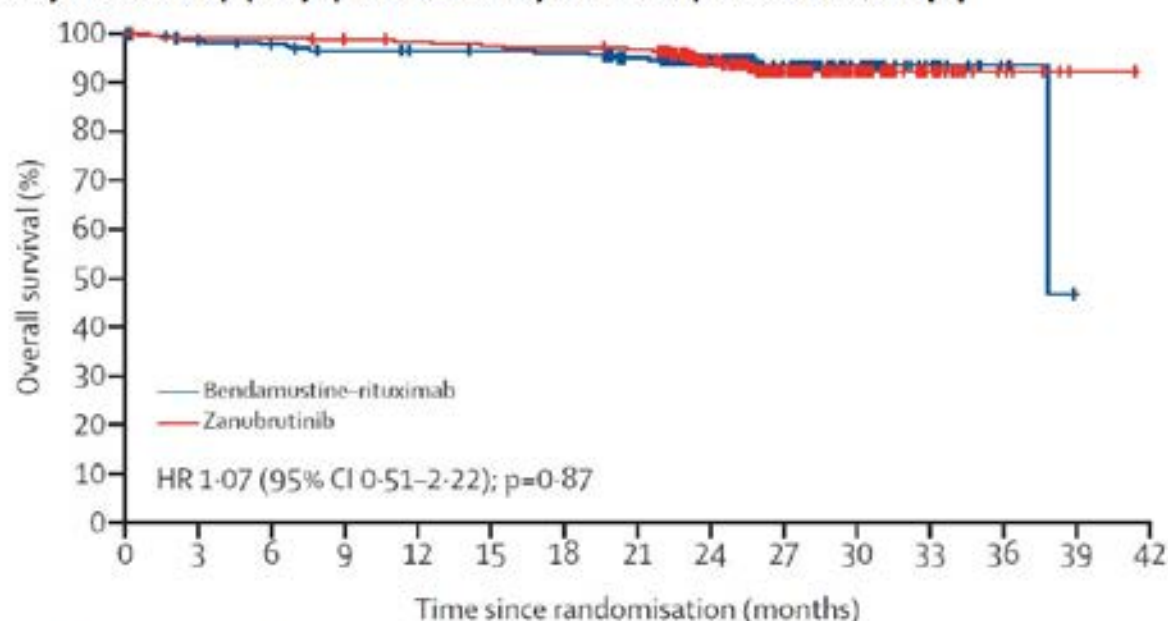
a) wartości estymowane

b) bez dostosowania do COVID-19

c) z dostosowaniem do COVID-19

Wykres 9.

Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]



Analiza I / data odcięcia danych: 7 maja 2021

PACJENCI Z DEL17P

U pacjentów z del17p, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 22, Wykres 10), a szacowane 3-letnie odsetki przeżyć wynosiły ok. ■ (Tabela 23), podobnie jak w przypadku populacji bez del17p.

Tabela 22.
Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

ZAN						
Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	Del17p+		Del17p-		Ref.
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	
OS	Analiza II / 15.04.2020	109	NR	-	-	[29]
	Analiza III / 07.05.2021	■	■	241	NE [NE; NE]	[12, 13]
	Analiza V / 30.04.2024	110	NR [bd]	241	NR [bd]	[26, 27]

Tabela 23.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

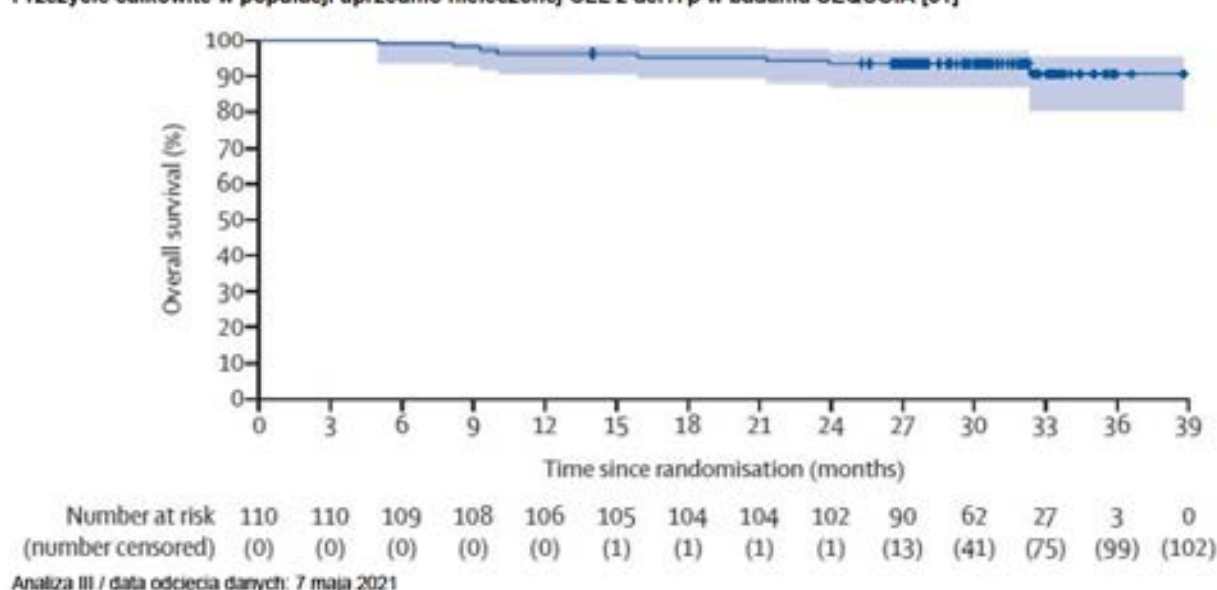
Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	OB (mies.)	ZAN		Ref.
			Del17p+	Del17p-	
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a	
OS	Analiza II / 15.04.2020	18	95,1 [88,4; 98,0]	-	[29]
		■	■	■	[12]
		■	■	■	[12]
	Analiza III / 07.05.2021	24	93,6 [87,1; 96,9]	94,3 [90,4; 96,7]	[31]
		■	■	■	[12]
		■	■	■	[12]
	Analiza IV / 31.10.2022	42	89,5 [bd]	89,4 [bd]	[20]
	Analiza V / 30.04.2024	60	85,1 [76,9; 90,6] ^b	85,8 [81; 90] ^b	[25–27]
			87,0 [79,0; 92,1] ^c	89,4 [84; 93] ^c	[25–27]

a) wartości estymowane

b) bez dostosowania do COVID-19

c) z dostosowaniem do COVID-19

Wykres 10.
Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]



6.1.4. Jakość życia

PACJENCI BEZ DEL17P

W populacji bez del17p, stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych ZAN w porównaniu z BEND+RTX w 12 tyg. obserwacji osiągnięto dla utraty apetytu, nudności i wymiotów oraz bólu. W 24 tyg. obserwacji istotną poprawę jakości życia na korzyść ZAN odnotowano w domenie GHS dotyczącej ogólnej jakości życia związanej z leczeniem, a także w domenie funkcjonowania fizycznego oraz w odniesieniu do utraty apetytu, biegunek, zmęczenia, nudności i wymiotów (Tabela 24, Rysunek 7). W przypadku własnej oceny stanu zdrowia w oparciu o skalę wzrokowo-analogową kwestionariusza EQ-5D, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 25).

Tabela 24.
Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA

Domena	OB (tydz.)	N	ZAN LSM [95% CI]	N	BEND+RTX LSM [95% CI]	Porównanie MD [95% CI]	p	Ref.
Ogólna jakość życia związana ze stanem zdrowia (GHS, <i>global health status</i>)								
GHS	12	204	2,9 [-0,2; 6,1]	166	2,2 [-1,2; 5,6]	0,7 [-3,3; 4,7]	0,7302	[16]
	24	194	4,8 [1,6; 8,0]	166	-0,2 [-3,6; 3,3]	4,9 [0,9; 9,0]	0,0169	[16]
Domeny czynnościowe (<i>functional domains</i>)								
Funkcjonowanie emocjonalne	12	202	5,1 [2,3; 7,9]	165	4,7 [1,8; 7,7]	0,3 [-3,1; 3,8]	0,8451	[16]
	24	193	5,2 [2,4; 8,0]	165	3,9 [0,9; 6,9]	1,3 [-2,2; 4,8]	0,4576	[16]
Funkcjonowanie fizyczne	12	201	1,9 [-0,5; 4,2]	167	0,9 [-1,6; 3,4]	1,0 [-1,9; 3,9]	0,5082	[16]
	24	192	3,5 [1,1; 5,9]	167	-0,3 [-2,8; 2,2]	3,8 [0,8; 6,7]	0,0121	[16]
Pełnienie ról społecznych	12	203	1,7 [-2,3; 5,6]	167	-2,8 [-6,9; 1,4]	4,4 [-0,5; 9,4]	0,0796	[16]
	24	194	2,1 [-1,9; 6,1]	167	-2,7 [-6,9; 1,5]	4,8 [-0,2; 9,7]	0,0612	[16]
Funkcjonowanie społeczne	12	202	2,6 [-1,0; 6,1]	166	-0,6 [-4,4; 3,2]	3,1 [-1,4; 7,6]	0,1706	[16]
	24	193	4,8 [1,2; 8,4]	166	1,3 [-2,5; 5,1]	3,5 [-1,0; 8,1]	0,1241	[16]
Funkcjonowanie poznawcze	12	202	0,8 [-1,7; 3,3]	166	-0,1 [-2,8; 2,6]	0,9 [-2,3; 4,0]	0,5997	[16]
	24	193	-0,1 [-2,6; 2,5]	166	-1,5 [-4,2; 1,2]	1,4 [-1,8; 4,6]	0,3894	[16]
Skale objawowe (<i>symptom scales</i>)								
Utrata apetytu	12	200	-5,3 [-9,3; -1,3]	166	0,8 [-3,5; 5,0]	-6,1 [-11,1; -1,1]	0,0173	[16]
	24	193	-6,4 [-10,4; -2,4]	167	2,5 [-1,8; 6,7]	-8,9 [-13,9; -3,9]	0,0006	[16]
Trudności finansowe	12	202	-0,5 [-3,9; 2,9]	164	0,4 [-3,2; 4,1]	-0,9 [-5,3; 3,4]	0,6685	[16]
	24	193	-1,2 [-4,6; 2,3]	165	2,0 [-1,7; 5,6]	-3,1 [-7,5; 1,2]	0,1569	[16]
Zaparcia	12	199	-1,4 [-4,8; 2,0]	166	1,7 [-1,9; 5,3]	-3,1 [-7,4; 1,2]	0,1559	[16]
	24	193	-3,0 [-6,4; 0,5]	166	0,4 [-3,2; 4,0]	-3,4 [-7,7; 0,9]	0,1246	[16]
Biegunka	12	202	-1,3 [-4,2; 1,7]	166	0,5 [-2,7; 3,6]	-1,7 [-5,4; 2,0]	0,3616	[16]
	24	193	-1,4 [-4,4; 1,6]	166	4,8 [1,7; 8,0]	-6,2 [-10,0; -2,5]	0,0012	[16]
Duszności	12	198	-4,6 [-8,6; -0,7]	166	-3,8 [-8,0; 0,4]	-0,8 [-5,7; 4,1]	0,7421	[16]
	24	191	-3,4 [-7,4; 0,5]	167	-0,3 [-4,5; 3,9]	-3,1 [-8,1; 1,8]	0,2147	[16]
Zmęczenie	12	199	-6,2 [-9,7; -2,7]	167	-2,5 [-6,2; 1,2]	-3,7 [-8,1; 0,7]	0,0970	[16]

Domena	OB (tydz.)	N	ZAN LSM [95% CI]	N	BEND+RTX LSM [95% CI]	Porównanie MD [95% CI]	p	Ref.
Nudności i wymioty	24	193	-7,8 [-11,3; -4,2]	167	-3,3 [-7,0; 0,4]	-4,5 [-8,9; -0,1]	0,0470	[16]
	12	200	-1,7 [-3,8; 0,3]	166	2,1 [-0,1; 4,3]	-3,9 [-6,5; -1,3]	0,0035	[16]
	24	193	-2,3 [-4,4; -0,2]	167	1,9 [-0,3; 4,1]	-4,2 [-6,8; -1,6]	0,0015	[16]
Ból	12	201	2,8 [-0,8; 6,5]	167	-1,9 [-5,8; 2,0]	4,7 [0,1; 9,3]	0,0465	[16]
	24	192	0,7 [-3,0; 4,4]	167	0,3 [-3,6; 4,2]	0,4 [-4,3; 5,1]	0,8667	[16]
Bezsenna	12	198	-3,6 [-8,1; 0,9]	167	-1,9 [-6,6; 2,9]	-1,7 [-7,4; 3,9]	0,5480	[16]
	24	193	-4,2 [-8,7; 0,4]	167	-2,0 [-6,7; 2,8]	-2,2 [-7,9; 3,4]	0,4421	[16]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (least square mean), MD – średnia różnica (mean difference) SEQUOIA data odcięcia danych: 7.05.2021 r. Wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 mieszczą się przedziale 0-100 punktów. Im wyższy wynik w domenach funkcjonalnych oraz ogólnej jakości życia, tym lepsza jakość życia. Im wyższy wynik na skalach objawowych tym gorsza jakość życia.

Tabela 25.

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

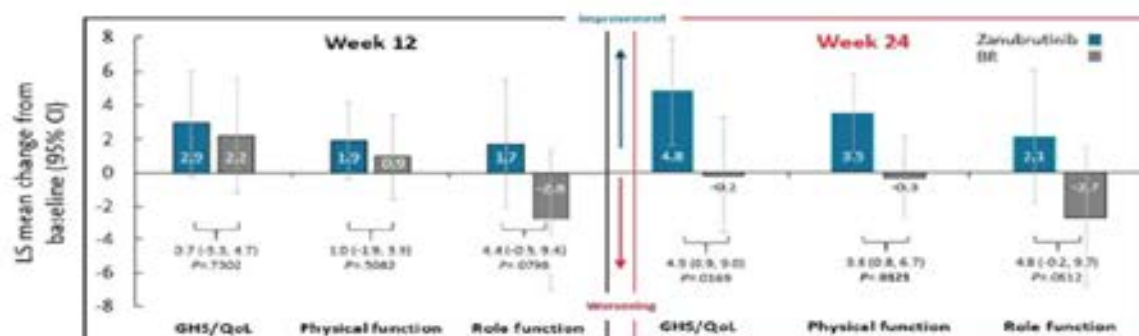
Domena	OB (tyg.)	N	ZAN Średnia (SD)	N	BEND+RTX Średnia (SD)	Porównanie MD [95% CI]*	p	Ref.
Własna ocena zdrowia (skala wzrokowo-analogowa)	12	bd	78,6 (15,9)	bd	74,5 (17,6)	4,1 [bd]	bd	[16]
	24	bd	79,5 (16,6)	bd	76,3 (16,9)	3,3 [bd]	bd	[16]

SEQUOIA data odcięcia danych: 7.05.2021 r. W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia. a) obliczenia własne

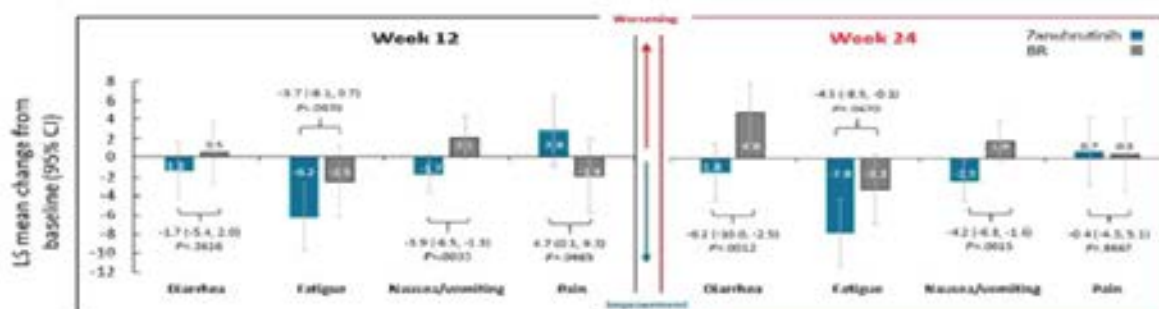
Rysunek 7.

Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA [16]

A. QLQ-C30 GHS/QoL and Functional Scales



B. Symptom Scales



PACJENCI Z DEL17P

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

6.1.5. Bezpieczeństwo

PACJENCI BEZ DEL17P

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że w grupie ZAN w porównaniu do BEND+RTX istotnie statystycznie niższe było ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse event*) ≥ 3 stopnia, AE związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, *serious adverse event* związanych z leczeniem oraz AE specjalnego zainteresowania ≥ 3 stopnia. W obu grupach ryzyko AE ogółem, SAE ogółem i ≥ 3 stopnia, AE specjalnego zainteresowania (AESI, *adverse event of special interest*) i sercowo-naczyniowych, a także ryzyko zaprzestania terapii, w tym z powodu AE oraz ryzyko zgonu w odniesieniu do zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, jak i z powodu AE oraz związanych z leczeniem było porównywalne (Tabela 26).

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ZAN oraz BEND+RTX cechują się odmiennym profilem toksyczności. W grupie ZAN istotnie częściej odnotowywano siniaczenie, ból stawów, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, COVID-19 oraz rozwój wtórnego nowotworu skóry (rak podstawnokomórkowy), przy czym w większości zdarzenia te miały charakter łagodny, a znamienne wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia odnotowano wyłącznie dla nadciśnienia tętniczego (Tabela 26). Terapia ZAN była natomiast obciążona niższym niż BEND+RTX ryzykiem wystąpienia zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii), ogólnoustrojowych (gorączka, reakcje związane z wlewem) oraz dolegliwości żołądkowo-jelitowych (nudności). Korzyść z zastosowania ZAN uwidoczniła się szczególnie w odniesieniu do toksyczności hematologicznej ≥ 3 stopnia (neutropenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii) oraz ogólnoustrojowej (gorączka, wysypka, reakcje związane z wlewem) (Tabela 26).

Większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania obserwowano z porównywalną częstością w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń krwotocznych (ogółem, siniaczenie, małe krwotoki, wybroczyny), których ryzyko było istotnie wyższe w grupie ZAN oraz zdarzeń hematologicznych (anemia, neutropenia, trombocytopenia), częściej raportowanych w ramieniu BEND+RTX. Co istotne, częstość zdarzeń krwotocznych specjalnego zainteresowania ≥ 3 stopnia, w tym dużych krwotoków była porównywalna pomiędzy grupami, z wyjątkiem krwawień ogółem, które istotnie częściej obserwowano w grupie ZAN. Z kolei ryzyko wystąpienia neutropenii i trombocytopenii ≥ 3 stopnia było znamienne niższe w grupie ZAN (Tabela 27).

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
AE							
AE ogółem	07.05.2021	224/240 (93)	218/227 (96)	0,97 [0,93; 1,01]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	[31]
TEAE ogółem	07.05.2021	224/240 (93)	214/227 (94)	0,99 [0,94; 1,04]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[31]
	30.04.2024	229/240 (95)	214/227 (94)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[26]
AE ≥3. stopnia	07.05.2021	126/240 (53)	181/227 (80)	0,66 [0,57; 0,76]	NNT = 4 [3; 6]	bd	[31]
TEAE ≥3. stopnia	07.05.2021	126/240 (53)	169/227 (74)	0,71 [0,61; 0,81]	NNT = 5 [4; 8]	bd	[31]
	30.04.2024	163/240 (68)	189/227 (83)	0,82 [0,73; 0,91]	NNT = 7 [5; 13]	bd	[26]
TEAE związane z leczeniem	07.05.2021	168/240 (70)	202/227 (89)	0,79 [0,72; 0,86]	NNT = 6 [4; 9]	bd	[13]
TEAE związane z leczeniem ≥3. stopnia	07.05.2021	58/240 (24)	148/227 (65)	0,37 [0,29; 0,47]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[13]
Zaprzestanie terapii	07.05.2021	34/240 (14)	39/227 (17)	0,82 [0,54; 1,26]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[31]
	30.04.2024	77/240 (32)	nd	nd	nd	bd	[26]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	07.05.2021	20/240 (8)	31/227 (14)	0,90 [0,50; 1,62]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	[13]
	31.10.2022	36/240 (15)	bd	nd	nd	bd	[20]
	30.04.2024	48/240 (20)	31/227 (14)	1,46 [0,97; 2,21]	0,06 [-0,004; 0,13]	bd	[26]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE związanego z leczeniem	██████	██████	██████	██████	██████	██	[12]
Redukcja dawki z powodu TEAE	07.05.2021	18/240 (8)	84/227 (37)	0,20 [0,13; 0,33]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[13]
Redukcja dawki z powodu TEAE związanego z leczeniem	██████	██████	██████	██████	██████	██	[12]
SAE							
SAE ogółem	07.05.2021	88/240 (37)	113/227 (50)	0,74 [0,60; 0,91]	NNT = 8 [5; 24]	bd	[31]
	30.04.2024	137/240 (57)	129/227 (57)	1,004 [0,86; 1,18]	0,003 [-0,09; 0,09]	bd	[26]
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	07.05.2021	23/240 (10)	66/227 (29)	0,33 [0,21; 0,51]	NNT = 6 [4; 8]	bd	[13]
SAE ≥3. stopnia	30.04.2024	119/240 (50)	116/227 (51)	0,97 [0,81; 1,16]	-0,02 [-0,11; 0,08]	bd	[26]
AESI							
AESI ogółem	07.05.2021	207/240 (86)	206/227 (91)	0,95 [0,89; 1,01]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd	[31]
AESI ≥3. stopnia	07.05.2021	96/240 (40)	156/227 (69)	0,58 [0,49; 0,70]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[31]
AE sercowo-naczyniowe							
Ogółem	07.05.2021	36/240 (15)	24/227 (11)	1,42 [0,87; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[31]
AE sercowo-naczyniowe ≥3. stopnia	07.05.2021	12/240 (5)	11/227 (5)	1,03 [0,46; 2,29]	0,002 [-0,04; 0,04]	bd	[31]
Zgony							
Ogółem	07.05.2021	16/240 (7)	14/227 (6)	1,08 [0,54; 2,16]	0,005 [-0,04; 0,05]	bd	[31]
	30.04.2024	34/240 (14)	34/227 (15)	0,95 [0,61; 1,47]	-0,01 [-0,07; 0,06]	bd	[26]
Z powodu AE	07.05.2021	11/240 (5)	12/227 (5)	0,87 [0,39; 1,93]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[31]
	30.04.2024	23/240 (10)*	25/227 (11)*	0,87 [0,51; 1,49]	-0,01 [-0,07; 0,04]	bd	[26]
Z powodu TEAE	07.05.2021	11/240 (5)	11/227 (5)	0,95 [0,42; 2,14]	-0,003 [-0,04; 0,04]	bd	[31]
Z powodu TEAE związane z leczeniem	██████	██████	██████	██████	██████	██	[12]

AE – zdarzenia niepożądane (adverse events) obejmują zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia, a także po zakończeniu leczenia
TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment-emergent adverse events) obejmują zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia oraz do 30 dni po zakończeniu leczenia w przypadku ZAN oraz do 90 dni dla BEND+RTX lub do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej.
a) najczęstszą przyczyną zgonów było zapalenie płuc związane z COVID-19, COVID-19 oraz zapalenie płuc

Tabela 27.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

TEAE szczegółowe	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
TEAE bez względu na stopień nasilenia, występujące u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup							
Anemia	07.05.2021	11/240 (5)	40/227 (18)	0,26 [0,14; 0,49]	NNT = 8 [6; 14]	bd	[31]
	30.04.2024	22/240 (9)	47/227 (21)	0,44 [0,28; 0,71]	NNT = 9 [6; 20]	bd	[26]
Biegunka	07.05.2021	33/240 (14)	26/227 (11)	1,20 [0,74; 1,94]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd	[31]
	30.04.2024	50/240 (21)	32/227 (14)	1,48 [0,99; 2,22]	0,07 [-0,001; 0,14]	bd	[26]
Ból głowy	07.05.2021	26/240 (11)	15/227 (7)	1,64 [0,89; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	[31]
	30.04.2024	29/240 (12)	24/227 (11)	1,14 [0,69; 1,90]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd	[26]
Ból pleców	07.05.2021	21/240 (9)	10/227 (4)	1,99 [0,96; 4,13]	0,04 [-0,001; 0,09]	bd	[31]
	30.04.2024	28/240 (12)	19/227 (8)	1,39 [0,80; 2,42]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd	[26]
Ból stawów	07.05.2021	32/240 (13)	16/227 (7)	1,89 [1,07; 3,35]	NNH = 15 [8; 118]	bd	[31]
	30.04.2024	46/240 (19)	25/227 (11)	1,74 [1,11; 2,73]	NNH = 12 [6; 58]	bd	[26]
Gorączka	07.05.2021	17/240 (7)	60/227 (26)	0,27 [0,16; 0,44]	NNT = 6 [4; 8]	bd	[31]
	30.04.2024	27/240 (11)	62/227 (27)	0,41 [0,27; 0,62]	NNT = 7 [5; 12]	bd	[26]
Kaszel	07.05.2021	27/240 (11)	21/227 (9)	1,22 [0,71; 2,09]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	[31]
	30.04.2024	39/240 (16)	24/227 (11)	1,54 [0,96; 2,47]	0,06 [-0,005; 0,12]	bd	[26]
Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	29/240 (12)	9/227 (4)	3,05 [1,48; 6,30]	NNH = 12 [7; 30]	bd	[31]
	30.04.2024	47/240 (20)	28/227 (12)	1,59 [1,03; 2,44]	NNH = 13 [7; 153]	bd	[26]
Neutropenia	07.05.2021	31/240 (13)	102/227 (45)	0,29 [0,20; 0,41]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[31]
	30.04.2024	32/240 (13)	104/227 (46)	0,29 [0,20; 0,41]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[26]
Nudności	07.05.2021	24/240 (10)	74/227 (33)	0,31 [0,20; 0,47]	NNT = 5 [4; 7]	bd	[31]
	30.04.2024	33/240 (14)	74/227 (33)	0,42 [0,29; 0,61]	NNT = 6 [4; 9]	bd	[26]
Rak podstawno-komórkowy	07.05.2021	11/240 (5)	0/227 (0)	21,76 [1,29; 367,11]	NNH = 21 [13; 54]	bd	[31]
Reakcje związane z infuzją	07.05.2021	1/240 (<1)*	43/227 (19)	0,02 [0,003; 0,02]	NNT = 6 [5; 8]	bd	[31]
	30.04.2024	1/240 (<1)*	43/227 (19)	0,02 [0,003; 0,16]	NNT = 6 [5; 8]	bd	[26]
Siniaczenie	07.05.2021	46/240 (19)	5/227 (2)	8,70 [3,52; 21,51]	NNH = 5 [4; 8]	bd	[31]
	30.04.2024	53/240 (22)	9/227 (4)	5,57 [2,81; 11,03]	NNH = 5 [4; 8]	bd	[26]
Trombocytopenia	07.05.2021	9/240 (4)	29/227 (13)	0,29 [0,14; 0,61]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[31]
	30.04.2024	14/240 (6)	32/227 (14)	0,41 [0,23; 0,75]	NNT = 13 [8; 36]	bd	[26]
Wymioty	07.05.2021	17/240 (7)	31/227 (14)	0,52 [0,30; 0,91]	NNT = 16 [9; 96]	bd	[31]
	30.04.2024	30/240 (13)	34/227 (15)	0,83 [0,53; 1,32]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd	[26]
Wysypka	07.05.2021	26/240 (11)	44/227 (19)	0,56 [0,36; 0,88]	NNT = 12 [7; 49]	bd	[31]
	30.04.2024	34/240 (14)	46/227 (20)	0,70 [0,47; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	bd	[26]
Infekcja górnych dróg oddech.	07.05.2021	40/240 (17)	17/227 (7)	2,23 [1,30; 3,81]	NNH = 10 [6; 29]	bd	[31]
	30.04.2024	49/240 (20)	31/227 (14)	1,50 [0,99; 2,26]	0,07 [-0,0002; 0,14]	bd	[26]
Zapalenie płuc	07.05.2021	11/240 (5)	13/227 (6)	0,80 [0,37; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd	[31]
	30.04.2024	33/240 (14)	25/227 (11)	1,25 [0,77; 2,03]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd	[26]

TEAE szczegółowe	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NN(T,H) [95% CI]		
Zaparcia	07.05.2021	24/240 (10)	40/227 (18)	0,57 [0,35; 0,91]	NNT = 14 [8; 73]	bd	[31]
	30.04.2024	33/240 (14)	44/227 (19)	0,71 [0,47; 1,07]	-0,06 [-0,12; 0,01]	bd	[26]
Zmęczenie	07.05.2021	28/240 (12)	33/227 (15)	0,80 [0,50; 1,28]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd	[31]
	30.04.2024	44/240 (18)	40/227 (18)	1,04 [0,71; 1,53]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	[26]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	07.05.2021	6/240 (3)	28/227 (12)	0,20 [0,09; 0,48]	NNT = 11 [7; 20]	bd	[31]
	30.04.2024	8/240 (3)	28/227 (12)	0,27 [0,13; 0,58]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[26]
COVID-19	30.04.2024	93/240 (39)	28/227 (12)	3,14 [2,15; 4,60]	NNH = 3 [2; 5]	bd	[26]
Infekcja dróg moczowych	30.04.2024	30/240 (13)	23/227 (10)	1,23 [0,74; 2,06]	0,02 [-0,03; 0,08]	bd	[26]
Obrzęk obwodowy	30.04.2024	26/240 (11)	20/227 (9)	1,23 [0,71; 2,14]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd	[26]
Zawroty głowy	30.04.2024	26/240 (11)	12/227 (5)	2,05 [1,06; 3,96]	NNH = 18 [9; 152]	bd	[26]
Ból kończyny	30.04.2024	26/240 (11)	15/227 (6)	1,64 [0,89; 3,01]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	[26]
Świąd	30.04.2024	24/240 (10)	17/227 (8)	1,34 [0,74; 2,42]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd	[26]
Niedociśnienie tętnicze	30.04.2024	7/240 (3)	23/227 (10)	0,29 [0,13; 0,66]	NNT = 14 [9; 37]	bd	[26]
TEAE ≥ 3 stopnia występujące u ≥ 1 pacjenta w którejkolwiek z grup							
Anemia	07.05.2021	1/240 (<1)	3/227 (1)	0,32 [0,03; 3,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[31]
	30.04.2024	2/240 (1)	6/227 (3)	0,32 [0,06; 1,55]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd	[26]
Biegunka	07.05.2021	2/240 (1)	4/227 (2)	0,47 [0,09; 2,56]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[31]
	30.04.2024	5/240 (2)	4/227 (2)	1,18 [0,32; 4,35]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd	[26]
Ból stawów	07.05.2021	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
	30.04.2024	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[26]
Gorączka	07.05.2021	0/240 (0)	8/227 (4)	0,06 [0,003; 0,96]	NNT = 29 [17; 101]	bd	[31]
	30.04.2024	0/240 (0)	8/227 (4)	0,06 [0,003; 0,96]	NNT = 29 [17; 101]	bd	[26]
Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	15/240 (6)	5/227 (2)	2,84 [1,05; 7,68]	NNH = 24 [13; 228]	bd	[31]
	30.04.2024	29/240 (12)	14/227 (6)	1,96 [1,06; 3,61]	NNH = 16 [9; 135]	bd	[26]
Neutropenia	07.05.2021	22/240 (9)	90/227 (40)	0,23 [0,15; 0,36]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[31]
	30.04.2024	24/240 (10)	94/227 (41)	0,24 [0,16; 0,36]	NNT = 4 [3; 5]	bd	[26]
Nudności	07.05.2021	0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd	[31]
	30.04.2024	0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd	[26]
Rak podstawno-komórkowy	07.05.2021	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
Reakcje związane z infuzją	07.05.2021	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[31]
	30.04.2024	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[26]
Trombocytopenia	07.05.2021	4/240 (2)	16/227 (7)	0,24 [0,08; 0,70]	NNT = 19 [12; 60]	bd	[31]
	30.04.2024	4/240 (2)	17/227 (8)	0,22 [0,08; 0,65]	NNT = 18 [11; 50]	bd	[26]
Wymioty	07.05.2021	0/240 (0)	2/227 (1)	0,19 [0,01; 3,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	[31]
	30.04.2024	0/240 (0)	3/227 (1)	0,14 [0,01; 2,60]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd	[26]
Wysypka	07.05.2021	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[31]
	30.04.2024	0/240 (0)	6/227 (3)	0,07 [0,004; 1,28]	NNT = 38 [21; 246]	bd	[26]
Infekcja górnych dróg oddech	07.05.2021	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
	30.04.2024	2/240 (1)	2/227 (1)	0,95 [0,13; 6,66]	-0,0005 [-0,02; 0,02]	bd	[26]
Zapalenie płuc	07.05.2021	4/240 (2)	8/227 (4)	0,47 [0,14; 1,55]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd	[31]
	30.04.2024	15/240 (6)	12/227 (5)	1,18 [0,57; 2,47]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	[26]

TEAE szczegółowe	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Zaparcia	07.05.2021	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
	30.04.2024	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[26]
Zmęczenie	07.05.2021	3/240 (1)	2/227 (1)	1,42 [0,24; 8,41]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
	30.04.2024	4/240 (2)	2/227 (1)	1,89 [0,35; 10,23]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd	[26]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	07.05.2021	5/240 (2)	24/227 (11)	0,20 [0,08; 0,51]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[31]
	30.04.2024	5/240 (2)	24/227 (11)	0,20 [0,08; 0,51]	NNT = 12 [8; 25]	bd	[26]
COVID-19	30.04.2024	22/240 (9)	4/227 (2)	5,20 [1,82; 14,86]	NNH = 13 [8; 29]	bd	[26]
Infekcja dróg moczowych	30.04.2024	4/240 (2)	6/227 (3)	0,63 [0,18; 2,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	[26]
Ból głowy	30.03.2024	2/240 (1)	0/227 (0)	4,73 [0,23; 98,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	[26]
Ból pleców	30.04.2024	0/240 (0)	2/227 (1)	0,19 [0,01; 3,92]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	[26]
Obrzęk obwodowy	30.04.2024	2/240 (1)	0/227 (0)	4,73 [0,23; 98,00]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	[26]
Zawroty głowy	30.04.2024	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[26]
Niedociśnienie tętnicze	30.04.2024	2/240 (1)	5/227 (2)	0,38 [0,07; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	[26]

a) z powodu wlewu amfoterycyny B

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA

Szczegółowe AESI	Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]			
AESI bez względu na stopień nasilenia								
Anemia	07.05.2021	11/240 (5)	44/227 (19)	0,24 [0,13; 0,45]	NNT = 7 [5; 12]	bd	[31]	
	31.10.2022	17/240 (7)	47/227 (21)	0,34 [0,20; 0,58]	NNT = 8 [6; 14]	bd	[20]	
	30.04.2024	23/240 (10)	48/227 (21)	0,45 [0,29; 0,72]	NNT = 9 [6; 20]	bd	[26]	
Ból stawów	07.05.2021	32/240 (13)	20/227 (9)	1,51 [0,89; 2,57]	0,05 [-0,01; 0,10]	bd	[31]	
Migotanie przedsionków	07.05.2021	8/240 (3)	6/227 (3)	1,26 [0,44; 3,58]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	[31]	
	31.10.2022*	12/240 (5)	6/227 (3)	1,89 [0,72; 4,96]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd	[20]	
	30.04.2024*	17/240 (7)	8/227 (4)	2,01 [0,88; 4,57]	0,04 [-0,005; 0,076]	bd	[26]	
Krwawienie	07.05.2021	108/240 (45)	25/227 (11)	4,09 [2,75; 6,07]	NNH = 2 [2; 3]	bd	[31]	
	31.10.2022	117/240 (50)	28/227 (12)	3,95 [2,73; 5,72]	NNH = 2 [2; 3]	bd	[20]	
	30.04.2024	125/240 (52)	30/227 (13)	3,94 [2,76; 5,62]	NNH = 2 [2; 3]	bd	[26]	
	Siniaczenie	07.05.2021	58/240 (24)	9/227 (4)	6,10 [3,09; 12,01]	NNH = 4 [3; 7]	bd	[31]
	Duże krwotoki	07.05.2021	12/240 (5)	4/227 (2)	2,84 [0,93; 8,67]	0,03 [-0,0001; 0,06]	bd	[31]
	Małe krwotoki	07.05.2021	68/240 (28)	15/227 (7)	4,29 [2,53; 7,28]	NNH = 4 [3; 6]	bd	[31]
	Wybroczyny	07.05.2021	18/240 (8)	0/227 (0)	35,00 [2,12; 577,46]	NNH = 13 [9; 24]	bd	[31]
	Biegunka	07.05.2021	33/240 (14)	31/227 (14)	1,01 [0,64; 1,59]	0,001 [-0,06; 0,06]	bd	[31]
Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	34/240 (14)	24/227 (11)	1,34 [0,82; 2,19]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[31]	
	31.10.2022	42/240 (18)	31/227 (14)	1,28 [0,84; 1,96]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd	[20]	
	30.04.2024	55/240 (23)	31/227 (14)	1,68 [1,12; 2,51]	NNH = 10 [6; 43]	bd	[26]	
Ból mięśni	07.05.2021	9/240 (4)	3/227 (1)	2,84 [0,78; 10,35]	0,02 [-0,004; 0,05]	bd	[31]	
Neutropenia	07.05.2021	38/240 (16)	129/227 (57)	0,28 [0,20; 0,38]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[31]	

Szczegółowe AESI		Data odcięcia danych	ZAN	BEND+RTX	Porównanie		p	Ref.
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]		
Inne nowotwory	Ogółem	31.10.2022	40/240 (17)	129/227 (57)	0,29 [0,22; 0,40]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[20]
		30.04.2024	41/240 (17)	129/227 (57)	0,30 [0,22; 0,41]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[26]
		07.05.2021	31/240 (13)	20/227 (9)	1,47 [0,86; 2,50]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[31]
		30.04.2024	57/240 (24)	34/227 (15)	1,59 [1,08; 2,33]	NNH = 11 [6; 60]	bd	[26]
	Dermatologiczne	07.05.2021	16/240 (7)	10/227 (4)	1,51 [0,70; 3,27]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd	[31]
		30.04.2024	31/240 (13)	20/227 (9)	1,47 [0,86; 2,50]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd	[26]
		07.05.2021	11/240 (5)	40/227 (18)	0,26 [0,14; 0,49]	NNT = 8 [6; 14]	bd	[31]
		Trombocytopenia	31.10.2022	15/240 (6)	41/227 (18)	0,35 [0,20; 0,61]	NNT = 9 [6; 17]	bd
30.04.2024	17/240 (7)		42/227 (19)	0,38 [0,22; 0,65]	NNT = 9 [6; 19]	bd	[26]	
Infekcja	07.05.2021		149/240 (62)	127/227 (56)	1,11 [0,95; 1,29]	0,06 [-0,03; 0,15]	bd	[31]
	31.10.2022	175/240 (73)	142/227 (63)	1,17 [1,03; 1,32]	NNH = 9 [5; 52]	bd	[20]	
	30.04.2024	191/240 (80)	149/227 (66)	1,21 [1,08; 1,36]	NNH = 7 [4; 16]	bd	[26]	
	AESI ≥3. stopnia							
Anemia	07.05.2021	1/240 (<1)	4/227 (2)	0,24 [0,03; 2,10]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[31]	
	31.10.2022	1/240 (<1)	5/227 (2)	0,19 [0,02; 1,61]	-0,02 [-0,04; 0,003]	bd	[20]	
	30.04.2024	2/240 (1)	6/227 (3)	0,32 [0,06; 1,55]	-0,02 [-0,04; 0,006]	bd	[26]	
Ból stawów	07.05.2021	2/240 (1)	1/227 (<1)	1,89 [0,17; 20,72]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]	
Migotanie przedsionków	07.05.2021	1/240 (<1)	3/227 (1)	0,32 [0,03; 3,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd	[31]	
Krwawienie	Ogółem	07.05.2021	9/240 (4)	4/227 (2)	2,13 [0,66; 6,81]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[31]
		31.10.2022	14/240 (6)	4/227 (2)	3,31 [1,11; 9,91]	NNH = 24 [13; 154]	bd	[20]
		30.04.2024	18/240 (8)	4/227 (2)	4,26 [1,46; 12,39]	NNH = 17 [10; 50]	bd	[26]
		07.05.2021	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd	[31]
	Duże krwotoki	07.05.2021	9/240 (4)	4/227 (2)	2,13 [0,66; 6,81]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[31]
	Małe krwotoki	07.05.2021	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd	[31]
	Wybroczyny	07.05.2021	1/240 (<1)	0/227 (0)	2,84 [0,12; 69,31]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[31]
	Biegunka	07.05.2021	2/240 (1)	5/227 (2)	0,38 [0,07; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd	[31]
Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	15/240 (6)	11/227 (5)	1,29 [0,61; 2,75]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd	[31]	
Ból mięśni	07.05.2021	0/240 (0)	0/227 (0)	nd	nd	bd	[31]	
Neutropenia	07.05.2021	28/240 (12)	116/227 (51)	0,23 [0,16; 0,33]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[31]	
	31.10.2022	30/240 (13)	116/227 (51)	0,24 [0,17; 0,35]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[20]	
	30.04.2024	30/240 (13)	116/227 (51)	0,24 [0,17; 0,35]	NNT = 3 [3; 4]	bd	[26]	
Inne nowotwory	Ogółem	07.05.2021	17/240 (7)	7/227 (3)	2,30 [0,97; 5,44]	NNH = 25 [12; 1962]	bd	[31]
	Dermatologiczne	07.05.2021	2/240 (1)	2/227 (1)	0,95 [0,13; 6,66]	-0,0005 [-0,02; 0,02]	bd	[31]
Trombocytopenia	07.05.2021	5/240 (2)	18/227 (8)	0,26 [0,10; 0,70]	NNT = 18 [11; 53]	bd	[31]	
	31.10.2022	5/240 (2)	18/227 (8)	0,26 [0,10; 0,70]	NNT = 18 [11; 53]	bd	[20]	
	Infekcja	07.05.2021	39/240 (16)	43/227 (19)	0,86 [0,58; 1,27]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	[31]
31.10.2022		57/240 (24)	50/227 (22)	1,08 [0,77; 1,51]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd	[20]	
30.04.2024		72/240 (30)	51/227 (23)	1,34 [0,98; 1,82]	0,08 [-0,004; 0,15]	bd	[26]	

a) migotanie / trzepotanie przedsionków

PACJENCI Z DEL17P

Częstość występowania AE ogółem u pacjentów z grupy ZAN z del17p była zbliżona do populacji bez del17p (Tabela 29). Dane z najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: COVID-19 (33%), infekcje górnych dróg oddechowych (28%), ból stawów (26%), biegunka (22%) oraz siniaczenie (22%), a poszczególne zdarzenia ≥ 3 . stopnia występowały u $\leq 5\%$ chorych, z wyjątkiem neutropenii (11%), nadciśnienia tętniczego (7%), COVID-19 (7%) oraz zapalenia płuc (5%) (Tabela 30). Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania również była zbliżona do populacji bez del17p (Tabela 30).

Tabela 29.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	ZAN		Ref.
		Del17p+ n/N (%)	Del17p- n/N (%)	
AE				
AE ogółem	07.05.2021	109/111 (98)	224/240 (93)	[31]
TEAE ogółem	07.05.2021	109/111 (98)	224/240 (93)	[31]
AE ≥3. stopnia	07.05.2021	61/111 (55)	126/240 (53)	[31]
TEAE ≥3. stopnia	07.05.2021	61/111 (55)	126/240 (53)	[31]
TEAE związane z leczeniem	07.05.2021	79/111 (71)	168/240 (70)	[13]
TEAE związane z leczeniem ≥3. stopnia	07.05.2021	25/111 (23)	58/240 (24)	[13]
Zaprzestanie terapii	07.05.2021	18/111 (16)	34/240 (14)	[31]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE	07.05.2021	6/111 (5)	20/240 (8)	[31]
	31.10.2022	15/111 (14)	36/240 (15)	[20]
	30.04.2024	19/111 (17)	48/240 (20)	[32]
Zaprzestanie terapii z powodu TEAE związanego z leczeniem	██████	██████	██████	[12]
Redukcja dawki z powodu TEAE	07.05.2021	6/111 (5)	18/240 (8)	[13]
Redukcja dawki z powodu TEAE związanego z leczeniem	██████	██████	██████	[12]
SAE				
SAE ogółem	07.05.2021	45/111 (41)	88/240 (37)	[31]
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	07.05.2021	10/111 (9)	23/240 (10)	[13]
AESI				
AESI ogółem	07.05.2021	103/111 (93)	207/240 (86)	[31]
AESI ≥3. stopnia	07.05.2021	46/111 (41)	96/240 (40)	[31]
AE sercowo-naczyniowe				
Ogółem	07.05.2021	17/111 (15)	36/240 (15)	[31]
AE sercowo-naczyniowe ≥3. stopnia	07.05.2021	5/111 (5)	12/240 (5)	[31]
Zgony				
Ogółem	07.05.2021	8/111 (7)	16/240 (7)	[31]
Z powodu AE	07.05.2021	3/111 (3)	11/240 (5)	[31]
	30.04.2024	6/111 (5)	23/240 (10)*	[33]
Z powodu TEAE związane z leczeniem	07.05.2021	1/111 (1)	2/240 (1)	[9]

a) najczęstszą przyczyną zgonów było zapalenie płuc związane z COVID-19, COVID-19 oraz zapalenie płuc

Tabela 30.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

TEAE szczegółowe, raportowane przez ≥10% pacjentów z którejkolwiek z grup	Data odcięcia danych	ZAN [n/N (%)]				Ref.
		Del17p+		Del17p-		
		Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	
Anemia	07.05.2021	6/111 (5)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[31]
Biegunka	07.05.2021	20/111 (18)	1/111 (1)	33/240 (14)	2/240 (1)	[31]
	30.04.2024	24/111 (22)	1/111 (1)	50/240 (21)	5/240 (2)	[33]
Ból głowy	07.05.2021	12/111 (11)	2/111 (2)	26/240 (11)	0/240 (0)	[31]
Ból pleców	07.05.2021	16/111 (14)	1/111 (1)	21/240 (9)	0/240 (0)	[31]
	30.04.2024	21/111 (19)	1/111 (1)	28/240 (12)	0/240 (0)	[33]
Ból stawów	07.05.2021	22/111 (20)	1/111 (1)	32/240 (13)	2/240 (1)	[31]
	30.04.2024	29/111 (26)	1/111 (1)	46/240 (19)	2/240 (1)	[33]
Gorączka	07.05.2021	8/111 (7)	1/111 (1)	17/240 (7)	0/240 (0)	[31]
Kaszel	07.05.2021	14/111 (13)	0/111 (0)	27/240 (11)	0/240 (0)	[31]
	30.04.2024	20/111 (18)	0/111 (0)	39/240 (16)	0/240 (0)	[26, 33]
Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	10/111 (9)	5/111 (5)	29/240 (12)	15/240 (6)	[31]
	30.04.2024	18/111 (16)	8/111 (7)	47/240 (20)	29/240 (12)	[33]
Neutropenia	07.05.2021	13/111 (12)	12/111 (11)	31/240 (13)	22/240 (9)	[31]
Nudności	07.05.2021	18/111 (16)	0/111 (0)	24/240 (10)	0/240 (0)	[31]
	30.04.2024	20/111 (18)	1/111 (1)	33/240 (14)	0/240 (0)	[33]
Rak podstawnokomórkowy	07.05.2021	12/111 (11)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[31]
Siniaczenie	07.05.2021	22/111 (20)	0/111 (0)	46/240 (19)	0/240 (0)	[31]
	30.04.2024	24/111 (22)	0/111 (0)	53/240 (22)	0/240 (0)	[26, 33]
Trombocytopenia	07.05.2021	4/111 (4)	1/111 (1)	9/240 (4)	4/240 (2)	[31]
Wymioty	07.05.2021	8/111 (7)	0/111 (0)	17/240 (7)	0/240 (0)	[31]
Wysypka	07.05.2021	16/111 (14)	0/111 (0)	26/240 (11)	0/240 (0)	[31]
	30.04.2024	19/111 (17)	0/111 (0)	34/240 (14)	0/240 (0)	[33]
Infekcja górnych dróg oddechowych	07.05.2021	23/111 (21)	0/111 (0)	40/240 (17)	2/240 (1)	[31]
	30.04.2024	31/111 (28)	0/111 (0)	49/240 (20)	2/240 (1)	[33]
Zapalenie płuc	07.05.2021	13/111 (12)	6/111 (5)	11/240 (5)	4/240 (2)	[31]
	30.04.2025	17/111 (15)	7/111 (6)	33/240 (14)	15/240 (6)	[33]
Zaparcia	07.05.2021	17/111 (15)	0/111 (0)	24/240 (10)	1/240 (0,4)	[31]
	30.04.2024	21/111 (19)	0/111 (0)	33/240 (14)	1/240 (<1)	[33]
Zmęczenie	07.05.2021	10/111 (9)	1/111 (1)	28/240 (12)	3/240 (1)	[31]
Zmniejszenie liczby neutrofilii	07.05.2021	7/111 (6)	5/111 (5)	6/240 (3)	5/240 (2)	[31]
COVID-19	30.04.2024	37/111 (33)	8/111 (7)	93/240 (39)	22/240 (9)	[33]
Rak podstawnokomórkowy	30.04.2024	19/111 (17)	0/111 (0)	bd	bd	[33]
Upadek	30.04.2024	19/111 (17)	6/111 (5)	bd	bd	[33]
Infekcja dróg moczowych	30.04.2024	18/111 (16)	3/111 (3)	30/240 (13)	4/240 (2)	[33]

Tabela 31.
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA

Szczegółowe AESI		Data odcięcia danych	ZAN [n/N (%)]				Ref.
			Del17p+		Del17p-		
			Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	Bez względu na stopień nasilenia	≥3. stopnia	
Krwawienie	Infekcja	07.05.2021	79/111 (71)	19/111 (17)	149/240 (62)	39/240 (16)	[31]
		30.04.2024	91/111 (82)	37/111 (33)	191/240 (80)	72/240 (30)	[32]
	Ogółem	07.05.2021	57/111 (51)	6/111 (5)	108/240 (45)	9/240 (4)	[31]
		30.04.2024	67/111 (60)	7/111 (6)	125/240 (52)	18/240 (8)	[32]
	Siniaczenie	07.05.2021	28/111 (25)	0/111 (0)	58/240 (24)	0/240 (0)	[31]
	Duże krwotoki	07.05.2021	8/111 (7)	6/111 (5)	12/240 (5)	9/240 (4)	[31]
		30.04.2024	10/111 (9)	7/111 (6)	bd	bd	[33]
	Małe krwotoki	07.05.2021	34/111 (31)	0/111 (0)	68/240 (28)	0/240 (0)	[31]
	Wybroczyny	07.05.2021	5/111 (5)	0/111 (0)	18/240 (8)	1/240 (<1)	[31]
	Inne nowotwory	Ogółem	07.05.2021	24/111 (22)	7/111 (6)	31/240 (13)	17/240 (7)
Dermatologiczne		07.05.2021	17/111 (15)	2/111 (2)	16/240 (7)	2/240 (1)	[31]
	Ból stawów	07.05.2021	22/111 (20)	1/111 (1)	32/240 (13)	2/240 (1)	[31]
	Neutropenia	07.05.2021	21/111 (19)	18/111 (16)	38/240 (16)	28/240 (12)	[31]
		30.04.2024	21/111 (19)	18/111 (16)	41/240 (17)	30/240 (13)	[32]
	Biegunka	07.05.2021	19/111 (17)	1/111 (1)	33/240 (14)	2/240 (1)	[31]
	Nadciśnienie tętnicze	07.05.2021	12/111 (11)	6/111 (5)	34/240 (14)	15/240 (6)	[31]
		30.04.2024	20/111 (18)	9/111 (8)	55/240 (23)	bd	[32]
	Trombocytopenia	07.05.2021	8/111 (7)	1/111 (1)	11/240 (5)	5/240 (2)	[31]
		30.04.2024	9/111 (8)	2/111 (2)	17/240 (7)	bd	[32]
	Anemia	07.05.2021	6/111 (5)	0/111 (0)	11/240 (5)	1/240 (<1)	[31]
		30.04.2024	10/111 (9)	0/111 (0)	23/240 (10)	2/240 (1)	[32, 33]
	Migotanie przedsionków	07.05.2021	5/111 (5)	4/111 (4)	8/240 (3)	1/240 (<1)	[31]
		30.04.2024*	8/111 (7)	6/111 (5)	17/240 (7)	bd	[32]
	Ból mięśni	07.05.2021	6/111 (5)	1/111 (1)	9/240 (4)	0/240 (0)	[31]
	Wtórne nowotwory pierwotne	30.04.2024	33/111 (30)	8/111 (7)	bd	bd	[33]
	Nowotwory skóry	30.04.2024	27/111 (24)	2/111 (2)	bd	bd	[33]
	Zespół rozpadu guza	30.04.2024	1/111 (1)	0/111 (0)	bd	bd	[33]
	Infekcja oportunistyczna	30.04.2024	1/111 (1)	1/111 (1)	bd	bd	[33]

a) migotanie / trzepotanie przedsionków

6.2. Wyniki badania RWD

W toku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii ZAN w populacji chorych na CLL/SLL – Luo 2025.

Skuteczność

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mediana PFS i OS nie została osiągnięta w grupie pacjentów z CLL / SLL leczonych ZAN w I linii leczenia (mediana okresu obserwacji: 34,5 mies.). Ponadto, 36-miesięczne odsetki PFS i OS w tej grupie pacjentów wyniosły odpowiednio 84,3% oraz 92,3% (Tabela 32).

Tabela 32.
Skuteczność leczenia ZAN w badaniu RWD Luo 2025 [36]

Punkt końcowy	ZAN (pacjenci uprzednio nieleczeni z CLL/SLL, N=90)
Mediana PFS	NR
% PFS 36 mies. [95% CI]	84,3 [76,7; 92,6]
Mediana OS	NR
% OS 36 mies. [95% CI]	92,3 [bd]

Mediana FU dla całego badania: 36,8 mies. [95% CI 34,5; 39,1]

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak osobnych wyników dla populacji uprzednio nieleczonej poniżej przedstawiono wyniki analizy profilu bezpieczeństwa leczenia ZAN dla całej populacji CLL/SLL z badania Luo 2025 (I linia leczenia N = 90, ≥II linia N = 38).

Terapia ZAN w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród pacjentów z CLL/SLL cechowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Większość AE była łagodna lub umiarkowana, natomiast AE ≥3 stopnia i SAE odnotowano odpowiednio u 26% i 17% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia było: zmęczenie (31%), infekcje (30%), neutropenia (25%) oraz krwawienia (24%, głównie siniaczenie – 17%), oraz ≥3 stopnia: infekcje (15%, głównie zapalenie płuc – 12%) oraz neutropenia (10%). Pozostałe AE występowały w pojedynczych przypadkach (Tabela 33). Nie odnotowano nowych sygnałów związanych z profilem bezpieczeństwa zanubrutynibu.

Tabela 33.
Bezpieczeństwo leczenia ZAN w badaniu RWD Luo 2025 - AE ogółem i szczegółowe występujące u ≥ 2 pacjentów [36]

Punkt końcowy	ZAN (pacjenci uprzednio nieleczeni oraz nawrotowi/oporni z CLL/SLL, N=138)	
	Dowolnego stopnia, n/N (%)	≥ 3 stopnia, n/N (%)
AE ogółem		
AE	117/138 (85)	36/138 (26)
SAE	23/138 (17)	bd
Zgon związany z chorobami serca	0/138 (0)	0/138 (0)
AE szczegółowe występujące u ≥ 2 pacjentów		
Infekcja	41/138 (30)	20/138 (15)
Krwawienie	33/138 (24)	bd
Zmęczenie	43/138 (31)	1/138 (1)
Neutropenia	34/138 (25)	14/138 (10)
Siniaczenie	24/138 (17)	1/138 (1)
Zapalenie płuc	21/138 (15)	17/138 (12)
Infekcja górnych dróg oddechowych	13/138 (9)	1/138 (1)
Wysypka	11/138 (8)	0/138 (0)
Ból stawów	7/138 (5)	1/138 (1)
Krwimocz	7/138 (5)	0/138 (0)
Podwyższony poziom ALT	8/138 (6)	1/138 (1)
Reaktywacja WZW typu B	7/138 (5)	0/138 (0)
Podwyższony poziom AST	6/138 (4)	1/138 (1)
Zaparcie	5/138 (4)	0/138 (0)
Ból głowy	5/138 (4)	0/138 (0)
Kołatanie serca	4/138 (3)	0/138 (0)
Anemia	3/138 (2)	0/138 (0)
Ból mięśni	3/138 (2)	0/138 (0)
Biegunka	3/138 (2)	1/138 (1)
Nadciśnienie	3/138 (2)	2/138 (1)
Ból brzucha	2/138 (1)	0/138 (0)
Dodatkowe skurcze komorowe	2/138 (1)	0/138 (0)
Gorączka neutropeniczna	2/138 (1)	2/138 (1)
Nowotwory wtórne	2/138 (1)	2/138 (1)
Niewydolność wątroby	2/138 (1)	2/138 (1)

Mediana FU dla całego badania: 36,8 mies. (95% CI 34,5; 39,1); I linia leczenia – N = 90, ≥ 2 linia – N = 38

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[illegible]

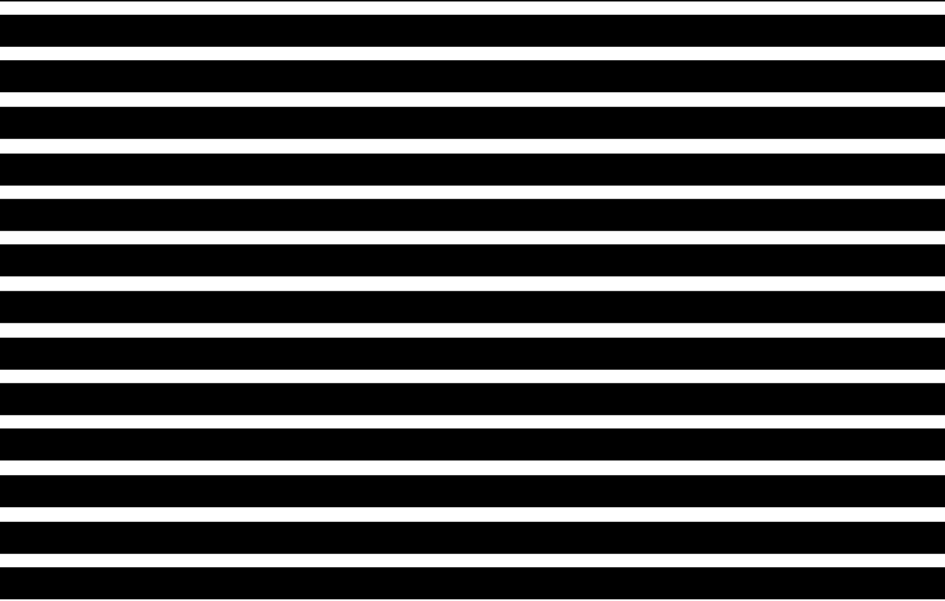
Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10	Case 11	Case 12	Case 13	Case 14	Case 15	Case 16	Case 17	Case 18	Case 19	Case 20	Case 21	Case 22	Case 23	Case 24	Case 25	Case 26	Case 27	Case 28	Case 29	Case 30	Case 31	Case 32	Case 33	Case 34	Case 35	Case 36	Case 37	Case 38	Case 39	Case 40	Case 41	Case 42	Case 43	Case 44	Case 45	Case 46	Case 47	Case 48	Case 49	Case 50	Case 51	Case 52	Case 53	Case 54	Case 55	Case 56	Case 57	Case 58	Case 59	Case 60	Case 61	Case 62	Case 63	Case 64	Case 65	Case 66	Case 67	Case 68	Case 69	Case 70	Case 71	Case 72	Case 73	Case 74	Case 75	Case 76	Case 77	Case 78	Case 79	Case 80	Case 81	Case 82	Case 83	Case 84	Case 85	Case 86	Case 87	Case 88	Case 89	Case 90	Case 91	Case 92	Case 93	Case 94	Case 95	Case 96	Case 97	Case 98	Case 99	Case 100	Case 101	Case 102	Case 103	Case 104	Case 105	Case 106	Case 107	Case 108	Case 109	Case 110	Case 111	Case 112	Case 113	Case 114	Case 115	Case 116	Case 117	Case 118	Case 119	Case 120	Case 121	Case 122	Case 123	Case 124	Case 125	Case 126	Case 127	Case 128	Case 129	Case 130	Case 131	Case 132	Case 133	Case 134	Case 135	Case 136	Case 137	Case 138	Case 139	Case 140	Case 141	Case 142	Case 143	Case 144	Case 145	Case 146	Case 147	Case 148	Case 149	Case 150	Case 151	Case 152	Case 153	Case 154	Case 155	Case 156	Case 157	Case 158	Case 159	Case 160	Case 161	Case 162	Case 163	Case 164	Case 165	Case 166	Case 167	Case 168	Case 169	Case 170	Case 171	Case 172	Case 173	Case 174	Case 175	Case 176	Case 177	Case 178	Case 179	Case 180	Case 181	Case 182	Case 183	Case 184	Case 185	Case 186	Case 187	Case 188	Case 189	Case 190	Case 191	Case 192	Case 193	Case 194	Case 195	Case 196	Case 197	Case 198	Case 199	Case 200	Case 201	Case 202	Case 203	Case 204	Case 205	Case 206	Case 207	Case 208	Case 209	Case 210	Case 211	Case 212	Case 213	Case 214	Case 215	Case 216	Case 217	Case 218	Case 219	Case 220	Case 221	Case 222	Case 223	Case 224	Case 225	Case 226	Case 227	Case 228	Case 229	Case 230	Case 231	Case 232	Case 233	Case 234	Case 235	Case 236	Case 237	Case 238	Case 239	Case 240	Case 241	Case 242	Case 243	Case 244	Case 245	Case 246	Case 247	Case 248	Case 249	Case 250	Case 251	Case 252	Case 253	Case 254	Case 255	Case 256	Case 257	Case 258	Case 259	Case 260	Case 261	Case 262	Case 263	Case 264	Case 265	Case 266	Case 267	Case 268	Case 269	Case 270	Case 271	Case 272	Case 273	Case 274	Case 275	Case 276	Case 277	Case 278	Case 279	Case 280	Case 281	Case 282	Case 283	Case 284	Case 285	Case 286	Case 287	Case 288	Case 289	Case 290	Case 291	Case 292	Case 293	Case 294	Case 295	Case 296	Case 297	Case 298	Case 299	Case 300	Case 301	Case 302	Case 303	Case 304	Case 305	Case 306	Case 307	Case 308	Case 309	Case 310	Case 311	Case 312	Case 313	Case 314	Case 315	Case 316	Case 317	Case 318	Case 319	Case 320	Case 321	Case 322	Case 323	Case 324	Case 325	Case 326	Case 327	Case 328	Case 329	Case 330	Case 331	Case 332	Case 333	Case 334	Case 335	Case 336	Case 337	Case 338	Case 339	Case 340	Case 341	Case 342	Case 343	Case 344	Case 345	Case 346	Case 347	Case 348	Case 349	Case 350	Case 351	Case 352	Case 353	Case 354	Case 355	Case 356	Case 357	Case 358	Case 359	Case 360	Case 361	Case 362	Case 363	Case 364	Case 365	Case 366	Case 367	Case 368	Case 369	Case 370	Case 371	Case 372	Case 373	Case 374	Case 375	Case 376	Case 377	Case 378	Case 379	Case 380	Case 381	Case 382	Case 383	Case 384	Case 385	Case 386	Case 387	Case 388	Case 389	Case 390	Case 391	Case 392	Case 393	Case 394	Case 395	Case 396	Case 397	Case 398	Case 399	Case 400	Case 401	Case 402	Case 403	Case 404	Case 405	Case 406	Case 407	Case 408	Case 409	Case 410	Case 411	Case 412	Case 413	Case 414	Case 415	Case 416	Case 417	Case 418	Case 419	Case 420	Case 421	Case 422	Case 423	Case 424	Case 425	Case 426	Case 427	Case 428	Case 429	Case 430	Case 431	Case 432	Case 433	Case 434	Case 435	Case 436	Case 437	Case 438	Case 439	Case 440	Case 441	Case 442	Case 443	Case 444	Case 445	Case 446	Case 447	Case 448	Case 449	Case 450	Case 451	Case 452	Case 453	Case 454	Case 455	Case 456	Case 457	Case 458	Case 459	Case 460	Case 461	Case 462	Case 463	Case 464	Case 465	Case 466	Case 467	Case 468	Case 469	Case 470	Case 471	Case 472	Case 473	Case 474	Case 475	Case 476	Case 477	Case 478	Case 479	Case 480	Case 481	Case 482	Case 483	Case 484	Case 485	Case 486	Case 487	Case 488	Case 489	Case 490	Case 491	Case 492	Case 493	Case 494	Case 495	Case 496	Case 497	Case 498	Case 499	Case 500	Case 501	Case 502	Case 503	Case 504	Case 505	Case 506	Case 507	Case 508	Case 509	Case 510	Case 511	Case 512	Case 513	Case 514	Case 515	Case 516	Case 517	Case 518	Case 519	Case 520	Case 521	Case 522	Case 523	Case 524	Case 525	Case 526	Case 527	Case 528	Case 529	Case 530	Case 531	Case 532	Case 533	Case 534	Case 535	Case 536	Case 537	Case 538	Case 539	Case 540	Case 541	Case 542	Case 543	Case 544	Case 545	Case 546	Case 547	Case 548	Case 549	Case 550	Case 551	Case 552	Case 553	Case 554	Case 555	Case 556	Case 557	Case 558	Case 559	Case 560	Case 561	Case 562	Case 563	Case 564	Case 565	Case 566	Case 567	Case 568	Case 569	Case 570	Case 571	Case 572	Case 573	Case 574	Case 575	Case 576	Case 577	Case 578	Case 579	Case 580	Case 581	Case 582	Case 583	Case 584	Case 585	Case 586	Case 587	Case 588	Case 589	Case 590	Case 591	Case 592	Case 593	Case 594	Case 595	Case 596	Case 597	Case 598	Case 599	Case 600	Case 601	Case 602	Case 603	Case 604	Case 605	Case 606	Case 607	Case 608	Case 609	Case 610	Case 611	Case 612	Case 613	Case 614	Case 615	Case 616	Case 617	Case 618	Case 619	Case 620	Case 621	Case 622	Case 623	Case 624	Case 625	Case 626	Case 627	Case 628	Case 629	Case 630	Case 631	Case 632	Case 633	Case 634	Case 635	Case 636	Case 637	Case 638	Case 639	Case 640	Case 641	Case 642	Case 643	Case 644	Case 645	Case 646	Case 647	Case 648	Case 649	Case 650	Case 651	Case 652	Case 653	Case 654	Case 655	Case 656	Case 657	Case 658	Case 659	Case 660	Case 661	Case 662	Case 663	Case 664	Case 665	Case 666	Case 667	Case 668	Case 669	Case 670	Case 671	Case 672	Case 673	Case 674	Case 675	Case 676	Case 677	Case 678	Case 679	Case 680	Case 681	Case 682	Case 683	Case 684	Case 685	Case 686	Case 687	Case 688	Case 689	Case 690	Case 691	Case 692	Case 693	Case 694	Case 695	Case 696	Case 697	Case 698	Case 699	Case 700	Case 701	Case 702	Case 703	Case 704	Case 705	Case 706	Case 707	Case 708	Case 709	Case 710	Case 711	Case 712	Case 713	Case 714	Case 715	Case 716	Case 717	Case 718	Case 719	Case 720	Case 721	Case 722	Case 723	Case 724	Case 725	Case 726	Case 727	Case 728	Case 729	Case 730	Case 731	Case 732	Case 733	Case 734	Case 735	Case 736	Case 737	Case 738	Case 739	Case 740	Case 741	Case 742	Case 743	Case 744	Case 745	Case 746	Case 747	Case 748	Case 749	Case 750	Case 751	Case 752	Case 753	Case 754	Case 755	Case 756	Case 757	Case 758	Case 759	Case 760	Case 761	Case 762	Case 763	Case 764	Case 765	Case 766	Case 767	Case 768	Case 769	Case 770	Case 771	Case 772	Case 773	Case 774	Case 775	Case 776	Case 777	Case 778	Case 779	Case 780	Case 781	Case 782	Case 783	Case 784	Case 785	Case 786	Case 787	Case 788	Case 789	Case 790	Case 791	Case 792	Case 793	Case 794	Case 795	Case 796	Case 797	Case 798	Case 799	Case 800	Case 801	Case 802	Case 803	Case 804	Case 805	Case 806	Case 807	Case 808	Case 809	Case 810	Case 811	Case 812	Case 813	Case 814	Case 815	Case 816	Case 817	Case 818	Case 819	Case 820	Case 821	Case 822	Case 823	Case 824	Case 825	Case 826	Case 827	Case 828	Case 829	Case 830	Case 831	Case 832	Case 833	Case 834	Case 835	Case 836	Case 837	Case 838	Case 839	Case 840	Case 841	Case 842	Case 843	Case 844	Case 845	Case 846	Case 847	Case 848	Case 849	Case 850	Case 851	Case 852	Case 853	Case 854	Case 855	Case 856	Case 857	Case 858	Case 859	Case 860	Case 861	Case 862	Case 863	Case 864	Case 865	Case 866	Case 867	Case 868	Case 869	Case 870	Case 871	Case 872	Case 873	Case 874	Case 875	Case 876	Case 877	Case 878	Case 879	Case 880	Case 881	Case 882	Case 883	Case 884	Case 885	Case 886	Case 887	Case 888	Case 889	Case 890	Case 891	Case 892
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

[illegible]

[illegible][illegible]

Gender	Percentage
Male	65%
Female	35%

[illegible]



[illegible]

[REDACTED]

[illegible]

			</			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

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

6.4. Wyniki porównania jakościowego

Ze względu na fakt, iż porównanie pośrednie przygotowane przez Zamawiającego zostało opracowane

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

W związku, z tym w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono zestawienie jakościowe pomiędzy ZAN a powyższymi komparatorami w celu uzupełnienia danych klinicznych. Dodatkowo z uwagi na [REDACTED]

[REDACTED], wykonano również uzupełniające zestawienie jakościowe w tym obszarze.

Oprócz powyższego, w ramach zestawienia jakościowego przedstawiono dane dla ZAN vs IBR, AKA (skuteczność i bezpieczeństwo), VEN+OBI, VEN+IBR (skuteczność) wykorzystując możliwie najdłuższy dostępny okres obserwacji.

Na potrzeby interpretacji wyników zestawienia jakościowego przyjęto arbitralnie, że różnice na poziomie $\geq 15\%$ będą uznawane za klinicznie istotne pomiędzy porównywanymi terapiami.

6.4.1. Skuteczność

Zanubrutynib vs ibrutynib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem IBR, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) vs FLAIR (populacja FIT), RESONATE-2 (populacja UNFIT) oraz ALLIANCE wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie PFS i OS dla obu terapii (Tabela 47).

Tabela 47.
Zestawienie jakościowe ZAN vs IBR w zakresie PFS i OS

Punkt końcowy	Kohorta	ZAN		IBR	
		SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	FLAIR, FIT [64]	RESONATE-2, UNFIT [71, 128]	ALLIANCE, UNFIT [129]
PFS w ocenie badacza					
Mediana PFS, mies. [95% CI]	Del17p-	NR [bd]	NR [bd]	NR [bd]	NR [bd]
% PFS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	84,5 [77,8; 89,3] ^{a,c} 86,9 [bd] ^{a,b}	88,3 [84,4; 92,3]	81,9 [bd] ^a	82,9 [bd] ^a
% PFS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	81,9 [bd] ^{a,a} 85,1 [bd] ^{a,b}	83,4 [78,8; 88,0]	75,5 [bd] ^a	72,3 [bd] ^a
%PFS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	80 [74; 85] ^a 83,2 [78; 88] ^p	79,7 [bd] ^a	75,1 [bd] ^{a,d}	bd
% PFS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	75,8 [69; 81] ^a 78,7 [72; 84] ^p	79,0 [73,8; 84,2]	70 [bd]	bd
% PFS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	74,2 [bd] ^{a,a} 77,2 [bd] ^{a,b}	71,6 [64,5; 78,7]	61,5 [bd] ^{a,d}	bd
OS					
Mediana OS, mies. [95% CI]	Del17p-	NR [bd]	NR [bd]	NR [bd]	NE [NE; NE]
% OS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	 94,4 [bd] ^{a,b}	94,2 [91,3; 97,0]	86,1 [bd] ^{a,d}	89,0 [bd] ^a
% OS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	89,1 [bd] ^{a,a} 91,6 [bd] ^{a,b}	92,1 [88,7; 95,4]	82,7 [bd] ^{a,d}	80,5 [bd] ^a
%OS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	88 [83; 91] ^a 91,3 [87; 94] ^p	90,9 [bd] ^a	83,8 [bd] ^{a,d}	bd
% OS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	85,8 [81; 90] ^a 89,4 [84; 93] ^p	90,5 [86,8; 94,2]	83 [bd]	bd
% OS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	85,6 [bd] ^{a,a} 89,3 [bd] ^{a,b}	88,3 [83,5; 93,0]	77,8 [bd] ^{a,d}	bd

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. *szczytane z krzywej Kaplana-Meiera. Dla porównania SEQUOIA vs FLAIR i RESONATE-2 oraz ALLIANCE przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż FLAIR oraz RESONATE-2 obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p, natomiast w badaniu ALLIANCE del17p w ramieniu leczonym IBR zidentyfikowano jedynie u 5% pacjentów. Mediana okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p-, FLAIR: 62,2 mies. [IQR 53,8; 71,7], RESONATE-2: 60 mies. (zakres: 0,1-66), ALLIANCE: 38 mies. (zakres: bd)

a) bez dostosowania do COVID-19

b) z dostosowaniem do COVID-19

c) SEQUOIA: mediana okresu obserwacji 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]

d) RESONATE-2: mediana okresu obserwacji 82,7 mies. (zakres: 0,1-96,6)

Zanubrutynib vs akalabrutynib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem AKA opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz ELEVATE-TN (populacja UNFIT), wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie PFS i OS dla obu terapii (Tabela 48).

Tabela 48.
Zestawienie jakościowe ZAN vs AKA w zakresie PFS i OS

Punkt końcowy	ZAN		AKA
	Kohorta	SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	ELEVATE-TN, UNFIT [54, 57]
PFS w ocenie badacza			
Mediana PFS	Del17p-	NR [bd]	NR
	Del17p+	NR [bd]	
% PFS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	84,5 [77,8; 89,3] ^{ac}	84,6 [bd] ^a
		86,9 [bd] ^{ab}	
	Del17p+	██████████	
		83,9 [bd] ^{ab}	
% PFS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	81,9 [bd] ^{aa}	79,7 [bd] ^a
		85,1 [bd] ^{ab}	
	Del17p+	89,1 [bd] ^{aa}	
		91,6 [bd] ^{ab}	
%PFS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	80 [74; 85] ^a	76,2 [bd] ^a
		83,2 [78; 88] ^b	
	Del17p+	76,2 [bd] ^{aa}	
		76,7 [bd] ^{ab}	
% PFS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	75,8 [69; 81] ^a	72,9 [bd] ^a
		78,7 [72; 84] ^b	
	Del17p+	72,2 [62,4; 79,8] ^a	
		73,0 [63,3; 80,6] ^b	
% PFS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	74,2 [bd] ^{aa}	61,5 [53,4; 68,7]
		77,2 [bd] ^{ab}	
	Del17p+	64,1 [bd] ^{aa}	
		65,1 [bd] ^{ab}	
OS			
Mediana OS	Del17p-	NR [bd]	NR
	Del17p+	NR [bd]	
% OS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	██████████	92 [bd] ^a
		94,4 [bd] ^{ab}	
	Del17p+	██████████	
		92,6 [bd] ^{ab}	
% OS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	89,1 [bd] ^{aa}	88,9 [bd] ^a
		91,6 [bd] ^{ab}	
	Del17p+	88,2 [bd] ^{aa}	
		88,3 [bd] ^{ab}	
%OS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	88 [83; 91] ^a	86,2 [bd] ^a
		91,3 [87; 94] ^b	
	Del17p+	85,1 [bd] ^{aa}	
		87,0 [bd] ^{ab}	
% OS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	85,8 [81; 90] ^a	85,8 [bd] ^a
		89,4 [84; 93] ^b	
	Del17p+	85,1 [76,9; 90,6] ^a	

Punkt końcowy	ZAN		AKA
	Kohorta	SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	ELEVATE-TN, UNFIT [54, 57]
		87,0 [79,0; 92,1] ^a	
% OS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	85,6 [bd] ^{**}	75,5 [68,1; 81,4]
		89,3 [bd] ^{**b}	
	Del17p+	82,6 [bd] ^{**}	
		84,2 [bd] ^{**b}	

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. *szczone z krzywej Kaplana-Meiera; Mediana okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres 5-75), ELEVATE-TN: 74,5 mies. (zakres: bd)

a) bez dostosowania do COVID-19

b) z dostosowaniem COVID-19

c) SEQUOIA mediana okresu obserwacji dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6-33,1]

Zanubrutynib vs wenetoklaks+obinutuzumab

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem VEN+OBI, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz GAIA (populacja FIT), wskazują, że terapia ZAN może cechować się korzystniejszym efektem w zakresie PFS i OS niż VEN+OBI (Tabela 49).

W przypadku porównania ZAN względem VEN+OBI na podstawie badania SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz CLL14 (populacja UNFIT), odnotowano numeryczną przewagę ZAN nad VEN+OBI w populacji z del17p w zakresie odsetka PFS w 36., 48., 54., 60. oraz 72. mies. obserwacji, a także w zakresie OS w 54., 60. i 72. mies. obserwacji (różnica $\geq 15\%$) (Tabela 49). Ponadto, u pacjentów leczonych ZAN mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów leczonych VEN+OBI mediana PFS została osiągnięta i wyniosła 76,2 mies., niemniej wynik ten należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w długości okresu obserwacji pomiędzy badaniami (mediana okresu obserwacji SEQUOIA 61,2 mies. dla del17p- oraz 65,8 mies. dla del17p+ vs CLL14 76,4 mies.).

Tabela 49.
Zestawienie jakościowe ZAN vs VEN+OBI w zakresie PFS i OS

Punkt końcowy	ZAN		VEN+OBI	
	Kohorta	SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	GAIA, FIT [66, 67]	CLL14, UNFIT [45, 130]
PFS w ocenie badacza				
Mediana PFS, mies. [95% CI]	Del17p-	NR [bd]	NR [bd]	76,6 [bd]
	Del17p+	NR [bd]	-	51,9 [bd]
% PFS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	84,5 [77,8; 89,3] ^{ac}	87,7 [bd] [*]	85,8 [bd] ^{**}
		86,9 [bd] ^{**b}		
	Del17p+	83,9 [bd] ^{**b}	-	60,3 [bd] ^{**}
		79,4 [bd] ^{**b}		
% PFS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	81,9 [bd] ^{**}	81,8 [75,8; 87,8]	78,2 [bd] [*]
		85,1 [bd] ^{**b}		
	Del17p+	77,6 [bd] ^{**}	-	53,9 [bd] [*]
		79,4 [bd] ^{**b}		
% PFS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	80 [74; 85] ^a	75,7 [bd] [*]	71,3 [bd] [*]
		83,2 [78; 88] ^b		

Punkt końcowy	ZAN		VEN+OBI	
	Kohorta	SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	GAIA, FIT [66, 67]	CLL14, UNFIT [45, 130]
% PFS 60 mies., [95% CI]	Del17p+	76,2 [bd]**	-	45,7 [bd]*
		76,7 [bd]** ^b		
	Del17p-	75,8 [89; 81]*	65,7 [bd]*	64,9 [bd]*
		78,7 [72; 84]*		
% PFS 72 mies., [95% CI]	Del17p+	72,2 [62,4; 79,8]*	-	37,3 [bd]*
		73,0 [63,3; 80,6]*		
	Del17p-	74,2 [bd]**	56,0 [bd]** ^d	56,9 [bd]*
		77,2 [bd]** ^b		
% OS 36 mies., [95% CI]	Del17p+	64,1 [bd]**	-	21,6 [bd]*
		65,1 [bd]** ^b		
	Del17p-	NR [bd]	NR [bd]	NR [bd]
		NR [bd]		
% OS 48 mies., [95% CI]	Del17p+	94,4 [bd]** ^b	96,3 [bd]*	91,8 [bd]**
		92,6 [bd]** ^b		
	Del17p-	89,1 [bd]**	95,1 [91,9; 98,3]*	88,9 [bd]*
		91,6 [bd]** ^b		
% OS 54 mies., [95% CI]	Del17p+	88,2 [bd]**	-	72,1 [bd]*
		88,3 [bd]** ^b		
	Del17p-	88 [83; 91]*	95,1 [bd]*	87,4 [bd]*
		91,3 [87; 94]*		
% OS 60 mies., [95% CI]	Del17p+	85,1 [bd]**	-	64,2 [bd]*
		87,0 [bd]** ^b		
	Del17p-	85,8 [81; 90]*	95,1 [bd]*	81,9 [bd]
		89,4 [84; 93]*		
% OS 72 mies., [95% CI]	Del17p+	85,1 [76,9; 90,6]*	-	60,0 [bd]
		87,0 [79,0; 92,1]*		
	Del17p-	85,6 [bd]**	95,1 [bd]** ^d	81,5 [bd]*
		89,3 [bd]** ^b		
% OS 72 mies., [95% CI]	Del17p+	82,6 [bd]**	-	60,0 [bd]*
		84,2 [bd]** ^b		

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. *szczytane z krzywej Kapłana-Meiera. Dla porównania SEQUOIA vs GAIA przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż badanie GAIA również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA – 61,2 mies. (zakres: 0-78,0) dla del17p- oraz 65,8 mies. (zakres: 5,0-75,0) dla del17p+. GAIA – 50,7 mies. [IQR: 44,6; 57,9], CLL14 – 76,4 mies. [IQR: 52,5; 80,5].

a) bez dostosowania do COVID-19

b) z dostosowaniem do COVID-19

c) mediana okresu obserwacji odpowiednio: SEQUOIA dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6], del17p+ 30,5 mies. [IQR: 27,6-33,1], GAIA: 38,8 mies. [IQR: 32,7-46,1], CLL14: 39,6 mies. [IQR: 36,8; 43,0]

d) dane szczytane dla 71,2 mies.

e) 97,5% CI

Zanubrutynib vs wenetoklaks+ibrutynib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem VEN+IBR opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz GLOW (populacja UNFIT) i CAPTIVATE (populacja FIT), wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie PFS i OS dla obu terapii (Tabela 50). Niemniej, w przypadku porównania badań SEQUOIA oraz GLOW w zakresie odsetka PFS w 54 mies. obserwacji u pacjentów bez del17p wykazano numeryczną przewagę ZAN po dostosowaniu do COVID-19, przy czym przewagi tej nie odnotowano w kolejnym punkcie czasowym.

Tabela 50.
Zestawienie jakościowe ZAN vs VEN+IBR w zakresie PFS i OS

Punkt końcowy	Kohorta	ZAN	VEN+IBR	
		SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	CAPTIVATE, FIT [88, 89, 92, 107]	GLOW, UNFIT [117, 124]
PFS w ocenie badacza				
Mediana PFS, mies. [95% CI]	Del17p-	NR [bd]	NR	NR
	Del17p+	NR [bd]		-
% PFS 36 mies., [95% CI]	Del17p-	84,5 [77,8; 89,3] ^{ac}	88 [82; 92]	77,5 [bd] ^a
	Del17p+			-
% PFS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	86,9 [bd] ^{abc}	79 [71; 84]	70,3 [bd] ^a
	Del17p+	83,9 [bd] ^{abc}		-
% PFS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	81,9 [bd] ^{aa}	70 [62; 77]	65,8 [bd] ^d
	Del17p+	85,1 [bd] ^{ab}		-
%PFS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	77,6 [bd] ^{aa}	67 [59; 74]	bd
	Del17p+	79,4 [bd] ^{ab}		-
%PFS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	80 [74; 85] ^a	bd	bd
	Del17p+	83,2 [78; 88] ^b		-
% PFS 84 mies., [95% CI]	Del17p-	76,2 [bd] ^{aa}	98 [94; 99]	88,9 [bd] ^a
	Del17p+	76,7 [bd] ^{ab}		-
% PFS 96 mies., [95% CI]	Del17p-	75,8 [69; 81] ^a	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	78,7 [72; 84] ^b		-
% PFS 108 mies., [95% CI]	Del17p-	72,2 [62,4; 79,8] ^a	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	73,0 [63,3; 80,6] ^b		-
% PFS 120 mies., [95% CI]	Del17p-	74,2 [bd] ^{aa}	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	77,2 [bd] ^{ab}		-
% PFS 132 mies., [95% CI]	Del17p-	64,1 [bd] ^{aa}	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	65,1 [bd] ^{ab}		-
OS				
Mediana OS, mies. [95% CI]	Del17p-	NR [bd]	NR [bd]	NR [bd]
	Del17p+	NR [bd]		-
% OS 36 mies., [95% CI]	Del17p-		98 [94; 99]	88,9 [bd] ^a
	Del17p+			-
% OS 48 mies., [95% CI]	Del17p-	94,4 [bd] ^{ab}	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	92,6 [bd] ^{ab}		-
% OS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	89,1 [bd] ^{aa}	98 [94; 99]	84,8 [bd] ^a
	Del17p+	89,1 [bd] ^{aa}		-

Punkt końcowy	ZAN		VEN+IBR	
	Kohorta	SEQUOIA, UNFIT [12, 13, 26, 33]	CAPTIVATE, FIT [88, 89, 92, 107]	GLOW, UNFIT [117, 124]
% OS 48 mies., [95% CI]	Del17p+	91,6 [bd] ^{a,b}		
		88,2 [bd] ^{a,a}		
		88,3 [bd] ^{a,b}		-
% OS 54 mies., [95% CI]	Del17p-	88 [83; 91] ^a		85,4 [bd] ^a
		91,3 [87; 94] ^b	97 [93; 99]	
	Del17p+	85,1 [bd] ^{a,a}		-
		87,0 [bd] ^{a,b}		
% OS 60 mies., [95% CI]	Del17p-	85,8 [81; 90] ^a		bd
		89,4 [84; 93] ^b	96 [91; 98]	
	Del17p+	85,1 [76,9; 90,6] ^a		-
		87,0 [79,0; 92,1] ^b		
% OS 72 mies., [95% CI]	Del17p-	85,6 [bd] ^{a,a}		bd
		89,3 [bd] ^{a,b}	bd	
	Del17p+	82,6 [bd] ^{a,a}		-
		84,2 [bd] ^{a,b}		

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. *szczytane z krzywej Kaptana-Meiera. Dla porównania SEQUOIA vs GLOW przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w badania dla komparatorów również obejmowały wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediany okresu obserwacji dla danych w zestawieniu jakościowym: SEQUOIA - del17p-: 61,2 mies. (zakres: 0-78,0), del17p+: 65,8 mies. (zakres: 5-75), CAPTIVATE- odpowiednio dla punktów końcowych % PFS i OS: 36 mies: bd (okres obserwacji 3 lata), % PFS i OS 48 mies.: 50 mies. (zakres: 1-53), % PFS i OS 54 mies.: 56 mies. (zakres: 1-61), %PFS i OS 60 mies.: 61,2 mies (zakres: 0,8-66,3), GLOW: 46 mies. [IQR 43; 47]

a) bez dostosowania do COVID-19

b) z dostosowaniem COVID-19

c) mediana okresu obserwacji odpowiednio: SEQUOIA – dla del17-: 26,2 mies. [IQR: 23,7-29,6]; del17p+ 30,5 mies. [IQR 27,6–33,1]

d) mediana okresu obserwacji GLOW: 55 mies. (zakres: bd)

6.4.2. Bezpieczeństwo

Zanubrutynib vs ibrutinib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem IBR, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA oraz RESONATE-2, wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie AE ogółem, a także wybranych szczegółowych zdarzeń niepożądanych (Tabela 51). W przypadku ZAN obserwowano niższą częstość niektórych zdarzeń niepożądanych, tj. AE ≥ 3 stopnia oraz szczegółowych AE dowolnego stopnia – biegunka, zmęczenie, kaszel, obrzęk obwodowy, anemia, nudności, gorączka.

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem IBR, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA oraz ALLIANCE, wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie szczegółowych AE ≥ 3 stopnia (Tabela 52). Niemniej, w przypadku ZAN obserwowano niższą częstość wystąpienia nadciśnienia ≥ 3 stopnia (ZAN 6% vs IBR 29%).

Nie wykonano zestawienia jakościowego w zakresie bezpieczeństwa dla ZAN i IBR na podstawie badania SEQUOIA oraz FLAIR, ze względu na sposób prezentacji danych w badaniu FLAIR (brak wyników obejmujących cały okres leczenia IBR dla analizowanych punktów końcowych).

Tabela 51.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (RESONATE-2) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [26]		IBR (RESONATE-2), UNFIT [128]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	229/240 (95)	135/135 (100)
AE ≥3 stopnia	Del17p-	163/240 (68)	112/135 (83)
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Del17p-	48/240 (20)	29/136 (21)
AE szczególne, dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	50/240 (21)	67/135 (50)
Zmęczenie	Del17p-	44/240 (18)	48/135 (36)
Kaszel	Del17p-	39/240 (16)	49/135 (36)
Obrzęk obwodowy	Del17p-	26/240 (11)	37/135 (27)
Anemia	Del17p-	22/240 (9)	35/135 (26)
Nudności	Del17p-	33/240 (14)	35/135 (26)
Gorączka	Del17p-	27/240 (11)	36/136 (27)
Ból stawów	Del17p-	46/240 (19)	35/135 (26)
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	49/240 (20)	35/135 (26)
Nadciśnienie	Del17p-	47/240 (20)	31/135 (23)
Zaparcia	Del17p-	33/240 (14)	28/135 (21)
Wymioty	Del17p-	30/240 (13)	27/135 (20)
Migotanie przedsionków	Del17p-	17/240 (7) ^{a,b}	22/135 (16)
AE szczególne, ≥3 stopnia			
Neutropenia	Del17p-	24/240 (10)	17/135 (13)
Zapalenie płuc	Del17p-	15/240 (6)	16/135 (12)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	11/135 (8)
Anemia	Del17p-	2/240 (1)	10/135 (7)
Biegunka	Del17p-	5/240 (2)	6/135 (4)

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥15 pp.

Mediana czasu leczenia: SEQUOIA: 60,5 mies. (zakres: 0,5-77,9), RESONATE-2: 57,1 mies. (zakres: 0,7-66,0); dla porównania ZAN vs IBR przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p, ze względu iż w badaniu RESONATE-2 udział brali wyłącznie pacjenci bez del17p;

a) w badaniu SEQUOIA raportowane jako AESI dowolnego stopnia

b) w badaniu SEQUOIA zdefiniowane jako migotanie lub trzepotanie przedsionków

Tabela 52.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (ALLIANCE) - bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		IBR (ALLIANCE), UNFIT [129]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE szczególne ≥3 stopnia			
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	21/180 (12)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Del17p-	5/240 (2)	27/180 (15)
Krwawienie	Del17p-	9/240 (4) ^a	3/180 (2)
Infekcja	Del17p-	39/240 (16) ^a	37/180 (21)
Migotanie przedsionków	Del17p-	1/240 (<1) ^a	17/180 (9)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	53/180 (29)
Zaparcia	Del17p-	1/240 (<1)	0/180 (0)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		IBR (ALLIANCE), UNFIT [129]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	5/180 (3)
Nudności	Del17p-	0/240 (0)	0/180 (0)
Zmęczenie	Del17p-	3/240 (1)	9/180 (5)
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	1/180 (1)

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. Dla porównania SEQUOIA vs ALLIANCE przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w ALLIANCE w grupie leczonej IBR jedynie u 5% pacjentów zidentyfikowano del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], ALLIANCE, 32 mies. (zakres: 0-51).

a) raportowane jako AESi

Zanubrutynib vs akalabrutynib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem AKA opracowanego na podstawie badań SEQUOIA oraz ELEVATE-TN wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie AE ogółem, a także większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych (Tabela 53). W przypadku ZAN obserwowano niższą częstość niektórych zdarzeń niepożądanych, tj. AE dowolnego stopnia – biegunka oraz ból głowy ale wyższą częstość COVID-19 dowolnego stopnia.

Tabela 53.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs AKA (ELEVATE-TN) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [26, 33]		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT [57]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ≥3 stopnia	Del17p-	163/240 (68)	126/179 (70)
	Del17p+	bd	
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	Del17p-	48/240 (20)	32/179 (18)
	Del17p+	19/111 (17)	
AE szczegółowe, dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	50/240 (21)	76/179 (43)
	Del17p+	24/111 (22)	
Ból głowy	Del17p-	29/240 (12)	70/179 (39)
	Del17p+	bd	
Ból stawów	Del17p-	46/240 (19)	49/171 (27)
	Del17p+	29/111 (26)	
Neutropenia	Del17p-	32/240 (13)	23/179 (13)
	Del17p+	bd	
Zmęczenie	Del17p-	44/240 (18)	43/179 (24)
	Del17p+	bd	
Siniaczenie	Del17p-	53/240 (22)	33/179 (18)
	Del17p+	24/111 (22)	
Kaszel	Del17p-	39/240 (16)	45/179 (25)
	Del17p+	20/111 (18)	
Infekcja g. dróg oddechowych	Del17p-	49/240 (20)	49/179 (27)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [26, 33]		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT [57]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
COVID-19	Del17p+	31/111 (28)	
	Del17p-	93/240 (39)	
	Del17p+		38/179 (21)
Zawroty głowy	Del17p+	37/111 (33)	
	Del17p-	26/240 (11)	
	Del17p+		32/179 (18)
Infekcja dróg moczowych	Del17p-	30/240 (13)	
	Del17p+	18/111 (16)	
	Del17p+		33/179 (18)
Obrzęk obwodowy	Del17p-	26/240 (11)	
	Del17p+	bd	
	Del17p+		23/179 (13)
Ból pleców	Del17p-	28/240 (12)	
	Del17p+	21/111 (19)	
	Del17p+		40/179 (22)
Ból kończyny	Del17p-	26/240 (11)	
	Del17p+	bd	
	Del17p+		21/179 (12)
Wymioty	Del17p-	30/240 (13)	
	Del17p+	bd	
	Del17p+		28/179 (16)
Zaparcia	Del17p-	33/240 (14)	
	Del17p+	21/111 (19)	
	Del17p+		28/179 (16)
Gorączka	Del17p-	27/240 (11)	
	Del17p+	bd	
	Del17p+		19/179 (11)
Wysypka	Del17p-	34/240 (14)	
	Del17p+	19/111 (17)	
	Del17p+		30/179 (17)
Zapalenie płuc	Del17p-	33/240 (14)	
	Del17p+	17/111 (15)	
	Del17p+		27/179 (15)
AESI szczegółowe, dowolnego stopnia			
Migotanie przedsionków ^b	Del17p-	17/240 (7)	
	Del17p+	8/111 (7)	
	Del17p+		16/179 (9)
Krwawienie	Del17p-	125/240 (52)	
	Del17p+	67/111 (60)	
	Del17p+		81/179 (45)
Duże krwotoki	Del17p-	bd	
	Del17p+	10/111 (9)	
	Del17p+		10/179 (6)
Nadciśnienie	Del17p-	55/240 (23)	
	Del17p+	20/111 (18)	
	Del17p+		20/179 (11)
Infekcja	Del17p-	191/240 (80)	
	Del17p+	91/111 (82)	
	Del17p+		144/179 (80)
Wtórne nowotwory pierwotne	Del17p-	bd	
	Del17p+	33/111 (30)	
	Del17p+		35/179 (20)
AESI szczegółowe, ≥3 stopnia			
Migotanie przedsionków ^a	Del17p-	bd	
	Del17p+	6/111 (5)	
	Del17p+		3/179 (2)
Krwawienie	Del17p-	18/240 (8)	
	Del17p+	7/111 (6)	
	Del17p+		8/179 (5)
Duże krwotoki	Del17p-	bd	
	Del17p+		
	Del17p+		8/179 (5)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [26, 33]		AKA (ELEVATE-TN), UNFIT [57]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Nadciśnienie	Del17p+	7/111 (6)	
	Del17p-	bd	9/179 (5)
	Del17p+	9/111 (8)	
Infekcja	Del17p-	72/240 (30)	50/179 (28)
	Del17p+	37/111 (33)	
	Del17p-	bd	9/179 (5)
Wtórne nowotwory pierwotne	Del17p+	8/111 (7)	

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp., przy czym ze względu iż w badaniu ELEVATE-TN brali udział pacjenci zarówno z del17p jak i bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania SEQUOIA. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA – bez del17p: 60,5 mies. (zakres: 0,5-77,9), z del17p: bd (mediana okresu obserwacji: 65,8 mies. (zakres 5-75)), ELEVATE-TN – 72,0 mies. (zakres: 0,3-88,7); w ELEVATE-TN w ramieniu AKA było 13% pacjentów z del17p i/lub mTP53; a) w badaniu SEQUOIA zdefiniowane jako migotanie lub trzepotanie przedsionków

Zanubrutynib vs wenetoklaks+obinutuzumab

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem VEN+OBI, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz GAIA (populacja FIT), a także CLL14 (populacja UNFIT), wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie AE ogółem, a także większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych (Tabela 54, Tabela 55). W przypadku ZAN obserwowano niższą częstość niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym m.in. zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, czy neutropenii i gorączki.

Tabela 54.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (GAIA) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+OBI (GAIA), FIT [66]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	224/240 (93)	223/228 (98)*
AE ≥ 3 st.	Del17p-	126/240 (53)	192/228 (84)*
SAE	Del17p-	88/240 (37)	102/228 (45)
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	13/228 (6)
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	75/228 (33)
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	111/228 (49)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	87/228 (38)
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	19/228 (8)
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	54/228 (24)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	21/228 (9)
AE szczegółowe ≥ 3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	4/228 (2)
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	103/228 (45)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	5/228 (2)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+OBI (GAIA), FIT [66]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	11/228 (5)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Del17p-	5/240 (2)	32/228 (14)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	4/228 (2)

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp. Dla porównania SEQUOIA vs GAIA przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w badanie GAIA również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA – del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5]; GAIA - bd, mediana cykli leczenia: 12 (2-12)

GAIA: przyjęto, że AE prowadzące do zgonu były 5 st. n=9

a) obliczenia własne

Tabela 55.

Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (CLL14) – bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (CLL14) – bezpieczeństwo			
Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+OBI (CLL14), UNFIT [131]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ogółem	Del17p-	224/240 (93)	200/212 (94)
	Del17p+	109/111 (98)	
AE ≥3 st.	Del17p-	126/240 (53)	183/212 (86)*
	Del17p+	61/111 (55)	
SAE	Del17p-	88/240 (37)	104/21 (49)
	Del17p+	45/111 (41)	
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	34/212 (16)
	Del17p+	6/111 (5)	
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Ból głowy	Del17p-	26/240 (11)	24/212 (11)
	Del17p+	12/111 (11)	
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	59/212 (28)
	Del17p+	20/111 (18)	
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	122/212 (58)
	Del17p+	13/111 (12)	
Kaszel	Del17p-	27/240 (11)	34/212 (16)
	Del17p+	14/111 (13)	
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	40/212 (19)
	Del17p+	18/111 (16)	
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	32/212 (15)
	Del17p+	10/111 (9)	
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	35/212 (17)
	Del17p+	6/111 (5)	
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	48/212 (23)
	Del17p+	8/111 (7)	
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	28/212 (13)
	Del17p+	17/111 (15)	

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+OBI (CLL14), UNFIT [131]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE szczegółowe ≥ 3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	9/212 (4)
	Del17p+	1/111 (1)	
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	112/212 (53)
	Del17p+	12/111 (11)	
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	17/212 (8)
	Del17p+	0/111 (0)	
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Del17p-	5/240 (2)	9/212 (4)
	Del17p+	5/111 (5)	

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥ 15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥ 15 pp., przy czym ze względu, iż w badaniu CLL14 brali udział pacjenci zarówno z del17p jak i bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania SEQUOIA. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5]; CLL14: 11,1 mies. (zakres: 0,0-14,1)

CLL-14: przyjęto, że AE prowadzące do zgonu były 5 st. (n=16, w tym n=5 uznano za związane z leczeniem)

a) obliczenia własne

Zanubrutynib vs wenetoklaks+ibrutynib

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem VEN+IBR, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz GLOW (populacja UNFIT) wskazują na zbliżone wartości numeryczne w zakresie występowania SAE, a także AE prowadzących do zaprzestania terapii (Tabela 56). Z kolei częstość występowania AE ≥ 3 stopnia ogółem była numerycznie niższa wśród osób stosujących ZAN niż VEN+IBR. Częstość występowania większości szczegółowych AE była porównywalna w obu grupach, z wyjątkiem zdarzeń takich jak: neutropenia bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 stopnia i biegunka, które rzadziej raportowano wśród chorych stosujących ZAN niż VEN+IBR.

Wyniki zestawienia jakościowego dla porównania ZAN względem VEN+IBR, opracowanego na podstawie badań SEQUOIA (populacja UNFIT) oraz CAPTIVATE (populacja FIT), wskazują na wyższą częstość występowania SAE wśród chorych stosujących ZAN (Tabela 57). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że badanie CAPTIVATE obejmowało pacjentów młodszych i z lepszym ogólnym stanem sprawności niż badanie SEQUOIA. Co więcej, wynik zestawienia jakościowego w zakresie SAE dla ZAN vs VEN+IBR na podstawie badania GLOW – które obejmowało bardziej dopasowaną populację do badania SEQUOIA – nie potwierdza tej różnicy. Ponadto, częstość występowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniu SEQUOIA oraz CAPTIVATE była zbliżona, niemniej rzadziej w grupie ZAN raportowano ból głowy, biegunkę, neutropenie (bez wzgl. na stopień nasilenia i ≥ 3 stopnia), ból stawów, nudności i zmęczenie.

Tabela 56.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (GLOW) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+IBR (GLOW), UNFIT [112]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
AE ≥3 st.	Del17p-	126/240 (53)	80/106 (75)
SAE	Del17p-	88/240 (37)	49/106 (46)
TdAE ogółem	Del17p-	20/240 (8)	11/106 (10)
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	54/106 (51)
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	44/106 (42)
Ból stawów	Del17p-	32/240 (13)	12/106 (11)
Kaszel	Del17p-	27/240 (11)	9/106 (8)
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	13/106 (12)
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	28/106 (26)
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	16/106 (15)
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	19/106 (18)
Gorączka	Del17p-	17/240 (7)	7/106 (7)
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	14/106 (13)
Wymioty	Del17p-	17/240 (7)	15/106 (14)
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	11/106 (10)
AE szczegółowe ≥3 stopnia			
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	11/106 (10)
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	37/106 (35)
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	8/106 (8)

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥15 pp. Dla porównania SEQUOIA vs GLOW przedstawiono wyłącznie dane dla kohorty 1 tj. bez del17p z badania SEQUOIA, ze względu iż w GLOW również obejmowało wyłącznie pacjentów bez del17p. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5], GLOW, 13,8 mies. (zakres: 0,7-19,5)

Tabela 57.
Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (CAPTIVATE) – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+IBR (CAPTIVATE), FIT [105]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem			
SAE	Del17p-	88/240 (37)	35/164 (21)
	Del17p+	45/111 (41)	
AE szczegółowe dowolnego stopnia			
Ból głowy	Del17p-	26/240 (11)	46/164 (28)
	Del17p+	12/111 (11)	
Biegunka	Del17p-	33/240 (14)	116/164 (71)
	Del17p+	20/111 (18)	
Neutropenia	Del17p-	31/240 (13)	70/164 (43)
	Del17p+	13/111 (12)	
Ból stawów	Del17p-	32/240 (13)	52/164 (32)

Punkt końcowy	ZAN (SEQUOIA), UNFIT [13, 31]		VEN+IBR (CAPTIVATE), FIT [105]
	Kohorta	n/N (%)	n/N (%)
Kaszel	Del17p+	22/111 (20)	28/164 (17)
	Del17p-	27/240 (11)	
	Del17p+	14/111 (13)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	40/240 (17)	48/164 (29)
	Del17p+	23/111 (21)	
Nudności	Del17p-	24/240 (10)	74/164 (45)
	Del17p+	18/111 (16)	
Zmęczenie	Del17p-	28/240 (12)	46/164 (28)
	Del17p+	10/111 (9)	
Anemia	Del17p-	11/240 (5)	11/164 (7)
	Del17p+	6/111 (5)	
Nadciśnienie	Del17p-	29/240 (12)	27/164 (16)
	Del17p+	10/111 (9)	
Wymioty	Del17p-	17/240 (7)	35/164 (21)
	Del17p+	8/111 (7)	
Zaparcia	Del17p-	24/240 (10)	27/164 (16)
	Del17p+	17/111 (15)	
AE szczegółowe ≥3 stopnia			
Ból głowy	Del17p-	0/240 (0)	1/164 (1)
	Del17p+	2/111 (2)	
Biegunka	Del17p-	2/240 (1)	8/164 (5)
	Del17p+	1/111 (1)	
Neutropenia	Del17p-	22/240 (9)	58/164 (35)
	Del17p+	12/111 (11)	
Zmęczenie	Del17p-	3/240 (1)	4/164 (2)
	Del17p+	1/111 (1)	
Ból stawów	Del17p-	2/240 (1)	4/164 (2)
	Del17p+	1/111 (1)	
Kaszel	Del17p-	0/240 (0)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Infekcja górnych dróg oddechowych	Del17p-	2/240 (1)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Nudności	Del17p-	0/240 (0)	0/164 (0)
	Del17p+	0/111 (0)	
Anemia	Del17p-	1/240 (<1)	4/164 (2)
	Del17p+	0/111 (0)	
Nadciśnienie	Del17p-	15/240 (6)	13/164 (8)
	Del17p+	5/111 (5)	

Na zielono oznaczono różnicę na korzyść ZAN ≥15 pp., natomiast na czerwono różnicę na korzyść komparatora ≥15 pp., przy czym ze względu iż w badaniu CAPTIVATE brali udział pacjenci zarówno z del17p jak i bez del17p, różnicę tą określono na podstawie średniego odsetka z obu podgrup badania SEQUOIA. Mediana czasu leczenia: SEQUOIA - del17p-: 26,1 mies. [IQR 23,4; 29,4], del17p+: 30,0 mies. [IQR 27,0; 32,5], CAPTIVATE - 14,7 mies. (zakres: 0,5-22,7)

7. Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano łącznie 8 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

Charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych wraz z wnioskami autorów przedstawiono poniżej (Tabela 58), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2.4).

Tabela 58.
Charakterystyka opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Akronim	Cel przeglądu / opracowania	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Liu 2025 [38]	Porównanie bezpieczeństwa leczenia terapii stosowanych w I linii leczenia pacjentów z CLL / SLL	Populacja: pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni Oceniane interwencje: ZAN, AKA ± OBI, VEN + OBI/RTX, VEN + OBI + IBR, IBR ± OBI / RTX, ALE, CTH i CITH (różne schematy) Metodyka badań: RCT Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed (MEDLINE), Embase, the Cochrane Library, Web of Science (27 grudnia 2023 r.), referencje przeglądów systematycznych Analiza danych: jakościowa i ilościowa (NMA) Sponsor: Cultivation Project of Precision Medicine Joint Fund of Hebei Natural Science Foundation (H2022201044) and National Natural Science Foundation of China (82273792)	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 37 RCT (n = 15 557) Główne wnioski: w porównaniu z innymi schematami leczenia, leczenie ZAN w I linii CLL / SLL wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia: hematologicznych AE, w tym poważnej anemii, anemii ogółem, poważnej trombocytopenii, trombocytopenii ogółem, poważnej neutropenii oraz neutropenii ogółem.	Krytycznie niska
Mahadevia 2025 [39, 40]	Ocena ryzyka wystąpienia zapalenia płuc u pacjentów z CLL leczonych inhibitorami BTK	Populacja: pacjenci z CLL (uprzednio nieleczona i opoma/nawrotowa) Oceniane interwencje: ZAN, IBR, AKA Metodyka badań: badania kliniczne fazy I-III, w tym RCT Przeszukane źródła danych (data przeszukania): MEDLINE, Embase, CENTRAL (30 czerwca 2023) Analiza danych: jakościowa i ilościowa (MA) Sponsor: przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 18 badań, w tym 7 badań (6 RCT) dla populacji uprzednio nieleczonej (n = bd) Główne wnioski: nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zapalenia płuc dowolnego stopnia ani ≥3 stopnia pomiędzy pacjentami leczonymi inhibitorami BTK (ZAN, AKA, IBR). Wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na linię leczenia wskazują, że pacjenci z opomą / nawrotową CLL są istotnie statystycznie bardziej narażeni na wystąpienie ww. działań niepożądanych niż chorzy wcześniej nieleczeni. Autorzy przeglądu wnioskują, że ryzyko zapalenia płuc prawdopodobnie nie powinno być czynnikiem decydującym przy wyborze inhibitora BTK.	Krytycznie niska
Salmerón-Navas 2024 [44]	Pośrednie porównanie inhibitorów BTK w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia pacjentów z CLL	Populacja: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni Oceniane interwencje: ZAN, IBR Metodyka badań: RCT	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 2 RCT (n = 1137) Główne wnioski: wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim dla obu podgrup ryzyka cytogenetycznego (niskie vs wysokie) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności między ZAN a IBR. Analiza	Krytycznie niska

Akronim	Cel przeglądu / opracowania	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Stożek-Tutro 2025 [6]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia celowanego u pacjentów fit z uprzednio nieleczoną CLL	Sponsor: przegląd niezależny (opłata za publikację w otwartym dostępie została sfinansowana ze środków pochodzących z Programu Strategicznego „Inicjatywa Dostawczości – Uczelnia Badawcza” realizowanego przez Uniwersytet Jagielloński w Krakowie) Populacja: pacjenci z CLL uprzednio nieleczeni (populacja FIT) Oceniane interwencje: ZAN, IBR ± OBI, AKA ± OBI, IBR+RTX, VEN+IBR, CLB+OBI, CLB+OFA, PIR, UMB+UBL, VEN+OBI, VEN+OBI+RTX, VEN+RTX <i>W ramach przeszukania systematycznego autorzy przeglądu nie zidentyfikowali badań RCT dla ZAN w populacji w I linii leczenia z CLL/FIT</i> Metodyka badań: RCT Przeszukane źródła danych (data przeszukania): MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (23 maja 2023 r.), towarzystwa / organizacje: EMA, CT, EUCTR, ASCO, ASH, EHA, ICML, referencje włączonych badań, ponadto wykonano przeszukiwanie ręczne. Ostatnie przeszukiwanie dodatkowych źródeł danych przeprowadzono 1 lipca 2023 r. Analiza danych: jakościowa i ilościowa (NMA) Sponsor: przegląd niezależny	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 6 RCT i 1 analiza porównawcza zawierająca wyniki badania RCT (n = 2982) Główne wnioski: terapie celowane mogą stanowić obiecującą opcję leczenia dla sprawnych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL. Spośród ocenianych terapii, IBR + RTX oraz VEN + OBI + IBR wyróżniają się jako najskuteczniejsze opcje terapeutyczne w zakresie wydłużania PFS, natomiast VEN + OBI + IBR oraz VEN + OBI wykazały korzystne wyniki w osiąganiu MRD(-) PB	Niska
Wen 2025 [42]	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych opcji terapeutycznych w I linii leczenia u pacjentów z CLL	Populacja: pacjenci z CLL / SLL uprzednio nieleczeni Oceniane interwencje: ZAN, VEN+OBI+IBR, VEN+RTX, RTX, VEN+OBI, IBR+VEN, IBR+RTX, IBR+OBI, IBR, AKA+OBI, ALE, AKA, CTH oraz ICITH (różne schematy) Metodyka badań: RCT Przeszukane źródła danych (data przeszukania): MEDLINE (via Ovid), Embase (via Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; via Wiley), CT oraz WHO ICTRP (2 sierpnia 2023 r.), referencje kluczowych badań, strony towarzystw: ASCO, ASH, ESMO, ASH, ESH. W okresie recenzji przeprowadzono ręczne przeszukiwanie literatury oraz aktualizację do lutego 2024 r. Analiza danych: jakościowa i ilościowa (NMA) Sponsor: National Natural Science Foundation of China (82303696), Key Discipline Fund of the Department of Internal Medicine at the National Cancer Center of China (CICAMS-MODP2022003), and Chinese Society of Clinical Oncology Research Fund (Y-BMS2019-026)	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 30 RCT w NMA (n = 12 818) Główne wnioski: schematy leczenia niezawierające chemioterapii mogą być dobierane na podstawie wieku, chorób współistniejących, statusu IGHV oraz nieprawidłowości cytogenetycznych, w celu optymalizacji wyników leczenia przy jednoczesnym uwzględnieniu zróżnicowanego profilu działań niepożądanych.	Krytycznie niska

Akronim	Cel przeglądu / opracowania	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Yin 2024 [43]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowej generacji inhibitorów BTK u pacjentów z CLL / SLL	Populacja: pacjenci z CLL (uprzednio nieleczone i opoma/nawrotowa) Oceniane interwencje: ZAN, AKA, TIR, ORE Metodyka badań: prospektywne badania kliniczne, w tym jednoramienne i RCT Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, Embase, the Cochrane Library, CT (31 stycznia 2023 r.), referencje włączonych badań Analiza danych: jakościowa i ilościowa (MA) Sponsor: National Key R&D Program of China (No. 2021YFF0901404)	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 15 badań, w tym 5 RCT (n = 2066) Główne wnioski: terapia oparta na inhibitorach BTK nowej generacji była bardziej skuteczna w grupie pacjentów <65 r.ż., w I linii leczenia oraz w przypadku terapii skojarzonej. Terapia inhibitorami BTK cechowała się dobrą tolerancją u pacjentów z CLL/SLL, natomiast częstość występowania AE była wyższa w przypadku terapii skojarzonej niż w porównaniu do monoterapii. Leczenie ZAN vs AKA wykazywało wyższe wskaźniki ORR/CR oraz 24-mies. wskaźniki OS/PFS. Autorzy przeglądu wnioskują, że porównaniu z AKA, ZAN może być preferowaną monoterapią w leczeniu CLL/SLL.	Krytycznie niska

AKA – akalabrutynib, ALE – alemtuzumab, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ASH – American Society of Hematology, BEND – bendamustyna, CITH – chemioimmunoterapia, CLB – chlorambucyl, CP – cyklofosfamid, CR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, CT – clinicaltrials.gov, CTH – chemioterapia, EHA – European Hematology Association, EUCTR – EU Clinical Trials Register, ESMO – European Society of Medical Oncology, FC – fludarabina, cyklofosfamid, FD – fludarabina, IIR – ibrutinib, ICML – International Conference of Malignant Lymphoma, IDE – idealizyb, MA – meta-analiza, MRD(-)PB – niewykrywalna minimalna choroba resztkowa we krwi obwodowej, NMA – meta-analiza sieciowa, nRCT – badanie nierandomizowane, OBI – obinutuzumab, OFA – ofatumumab, ORE – orelabrutynib, PIR – pirtobrutynib, RTX – rytuksymab, TIR – tirabrutynib, UMB – umbratryb, UBL – ublituksymab, VEN – weneloksaks, WHO ICTRP – World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ZAN – zanubrutynib

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

8.1. Zanubrutynib wobec nietolerancji na inne inhibitory BTK – IBR / AKA (BGB-3111-215)

BGB-3111-215 – informacje ogólne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zidentyfikowano jedno nierandomizowane badanie 2 fazy (BGB-3111-215), którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii ZAN u pacjentów z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek B (w tym z CLL/SLL), u których wystąpiła wcześniejsza nietolerancja na inhibitory BTK (BTKi, *Bruton tyrosine kinase inhibitor*) – IBR, AKA [132, 133]. Nietolerancję terapii definiowano jako wystąpienie ≥ 1 z poniższych zdarzeń, które doprowadziły do przerwania leczenia:

- toksyczność niehematologiczna ≥ 2 . stopnia trwająca ponad 7 dni,
- toksyczność niehematologiczna ≥ 3 . stopnia niezależnie od czasu trwania,
- neutropenia 3. stopnia z towarzyszącym zakażeniem lub gorączką, niezależnie od czasu trwania,
- toksyczność hematologiczna 4. stopnia,
- toksyczność niehematologiczna ≥ 1 . stopnia niezależnie od czasu trwania, występująca ≥ 3 -krotnie (dotyczy tylko AKA),
- toksyczność niehematologiczna ≥ 1 . stopnia trwająca ponad 7 dni (dotyczy tylko AKA),
- niemożność stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego lub leków przeciwzakrzepowych (np. inhibitorów pompy protonowej, warfaryny) z powodu równoczesnego stosowania AKA.

Z możliwości wzięcia udziału w badaniu wykluczano, m.in. chorych u których wystąpiła progresja choroby podczas terapii IBR/AKA, a także chorych z obecnością klinicznie istotnych chorób sercowo-naczyniowych (np. niewydolności serca w stopniu III i IV wg skali *New York Heart Association* [NYHA]).

Z uwagi na zakres niniejszej analizy klinicznej w opisie skupiono się przede wszystkim na wynikach dotyczących chorych z CLL/SLL [133]. We wspomnianym badaniu BGB-3111-215 uczestniczyło 71 pacjentów z CLL/SLL (44 nietolerujących IBR oraz 27 nietolerujących AKA, w tym 10 pacjentów nietolerujących IBR i AKA, szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Aneksie, Rozdz. A.6, Tabela 102). Zanubrutynib podawano w dawce 160 mg dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie, a mediana okresu obserwacji i mediana leczenia ZAN wyniosły odpowiednio 34,5 mies. (zakres: 0,1-51,1) i 40,7 mies. (zakres: 0,1-43,0). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena nawrotu AE związanych z nietolerancją wcześniejszego leczenia (IBR, AKA), a także zmiana ich stopnia nasilenia

podczas terapii ZAN. Drugorzędowo analizowano skuteczność terapii ZAN, oceniając takie punkty końcowe jak: ORR, DoR, wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) i PFS.

Nawrót działań niepożądanych związanych z nietolerancją BTKi u pacjentów z CLL/SLL

Wyniki badania BGB-3111-215 wskazują, że ZAN wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z CLL/SLL, którzy nie tolerowali leczenia IBR i/lub AKA.

Spośród 44 pacjentów nietolerujących IBR, 24 (54%) nie doświadczyło nawrotu wcześniejszych AE, co odpowiada 60% wszystkich uprzednio występujących zdarzeń (55/91 zdarzeń [60%]) (Tabela 59, Rysunek 8). Najczęściej nawracającymi AE związanymi z nietolerancją IBR (występowanie ≥ 4 zdarzeń) były: zmęczenie (7 z 11 zdarzeń [64%]), wysypka (5 z 9 [56%]), krwawienie (4 z 5 [80%]) oraz bóle stawów (4 z 8 [50%]). Spośród 36 nawracających AE związanych z nietolerancją IBR, 23 (64%) wystąpiły z mniejszym nasileniem, a żadne z nich nie wystąpiło z większym nasileniem niż pierwotnie. Jedynie 1 z 10 przypadków migotania przedsionków związanych z nietolerancją IBR wystąpił ponownie i również miał łagodniejszy przebieg (z 3. na 2. stopień). Spośród 33 działań niepożądanych 3. stopnia związanych z nietolerancją IBR, 13 (39%) wystąpiło ponownie, z czego 10 (77%) miało łagodniejsze nasilenie niż pierwotnie. Żadne z AE 4. stopnia nie wystąpiło ponownie.

Spośród 27 pacjentów nietolerujących AKA, u 19 (70%) nie wystąpił nawrót AE, co odpowiada 72% wszystkich uprzednio występujących zdarzeń (23 z 32 AE (72%)) (Tabela 59, Rysunek 9). Najczęściej nawracającym AE związanymi z nietolerancją AKA były biegunka (3/3 zdarzenia [100%]). Cztery z 9 nawrotów AE (44%) miały łagodniejsze nasilenie podczas leczenia ZAN, a żadne AE nie miało większego nasilenia. Odnotowano 2 AE związane z AKA w postaci migotania przedsionków, które nie wystąpiły ponownie w czasie leczenia ZAN. Ponadto, 4 z 13 AE 3 stopnia (31%) związanych z nietolerancją AKA wystąpiły ponownie, z czego 2 o mniejszym nasileniu i 2 o takim samym nasileniu.

Spośród 10 pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni zarówno IBR, jak i AKA, u 2 wystąpiło takie samo AE co podczas terapii oboma tymi lekami. U jednego pacjenta – migotanie przedsionków, które nie wystąpiło ponownie podczas leczenia ZAN, natomiast u drugiego – biegunka stopnia 3 przy IBR i stopnia 2 przy AKA, natomiast podczas terapii ZAN wystąpił nawrót, lecz o mniejszym nasileniu (stopień 1).

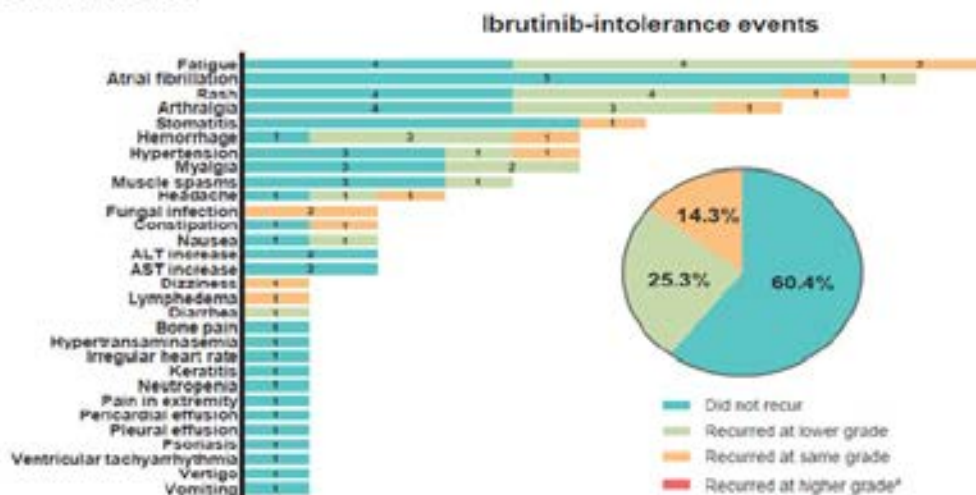
Tabela 59.
Zdarzenia niepożądane u pacjentów z nietolerancją IBR i/lub AKA leczonych ZAN [133]

Punkt końcowy		Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; N=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; N=27)	Pacjenci z nietolerancją IBR i AKA (podgrupa kohorty 2; N=10)
Brak nawrotu wcześniejszych AE, n/N (%)		25/44 (54)	19/27 (70)	8/10 (80)
Najczęściej nawracające AE, liczba AE nawracających w czasie leczenia ZAN / liczba zdarzeń w czasie leczenia IBR i/lub AKA (%)	Zmęczenie	7/11 (64)	ND	bd
	Wysypka	5/9 (56)	ND	bd
	Krwawienie	4/5 (80)	ND	bd
	Bóle stawów	4/8 (50)	ND	bd
	Biegunka	ND	3/3 (100)	bd

Punkt końcowy		Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; N=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; N=27)	Pacjenci z nietolerancją IBR i AKA (podgrupa kohorty 2; N=10)
AE nawracające w czasie leczenia ZAN,	Z mniejszym nasileniem	23/36 (64)	4/9 (44)	bd
liczba AE nawracających w czasie leczenia ZAN / liczba AE w czasie leczenia IBR i/lub AKA, %	Z większym nasileniem	0/36 (0)	0/9 (0)	bd
AE ≥3 stopnia nawracające w czasie leczenia ZAN,	Ogółem	13/33 (39)	4/13 (31)	bd
	Z mniejszym nasileniem	10/33 (30)	2/13 (15)	bd
liczba AE nawracających w czasie leczenia ZAN / liczba AE w czasie leczenia IBR i/lub AKA, %	Z większym nasileniem	bd	0/13 (0)	bd
Migotanie przedsionków związane z nietolerancją IBR i/lub AKA nawracające w czasie leczenia ZAN,	Ogółem	1/10 (10)	0/2 (0)	0/1 (0)
	Z mniejszym nasileniem	1/10 (10)	0/2 (0)	0/1 (0)
liczba AE nawracających w czasie leczenia ZAN / liczba AE w czasie leczenia IBR i/lub AKA, %	Z większym nasileniem	0/10 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)

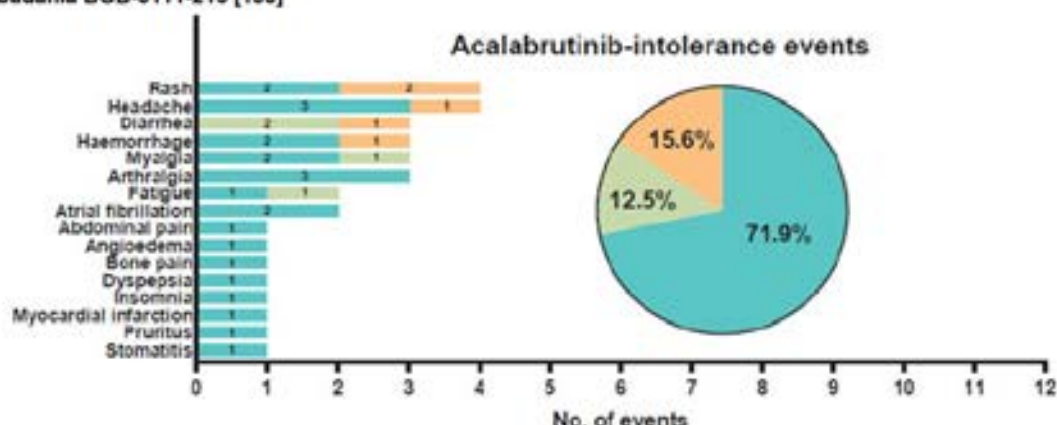
a) Kohorta 2 uwzględnia również 10 pacjentów z nietolerancją AKA oraz IBR
bd – brak danych, ND – nie dotyczy

Rysunek 8.
Nawrót i zmiana stopnia nasilenia AE związanych z nietolerancją IBR podczas terapii ZAN u pacjentów z CLL/SLL – wynik badania BGB-3111-215 [133]



Rysunek 9.

Nawrót i zmiana stopnia nasilenia AE związanych z nietolerancją AKA podczas terapii ZAN u pacjentów z CLL/SLL – wyniki badania BGB-3111-215 [133]



Profil bezpieczeństwa ZAN u chorych na CLL/SLL z nietolerancją BTKi

Podczas terapii ZAN 95% pacjentów z CLL/SLL i nietolerancją BTKi doświadczyło co najmniej jednego TEAE, przy czym u 61% pacjentów zdarzenia te wystąpiły w stopniu ≥ 3 , a u 32% pacjentów zdarzenia te zostały opisane jako ciężkie TEAE [133]. TEAE były przyczyną zgonu u 2 pacjentów, wśród których odnotowano 1 przypadek COVID-19 oraz 1 przypadek zatrzymania akcji serca. Przerwanie leczenia ZAN z powodu wystąpienia TEAE miało miejsce u 11% pacjentów, przy czym tylko jeden pacjent przerwał leczenie z powodu nawrotu działania niepożądanego, które wcześniej wystąpiło podczas leczenia IBR i 2 z powodu nawrotu działania niepożądanego występującego wcześniej podczas terapii AKA.

Do najczęściej raportowanych szczegółowych TEAE bez względu na stopień nasilenia ($> 15\%$) należały: zmęczenie, COVID-19, siniaczenie, biegunka, ból stawów, kaszel, nadciśnienie, zaparcia, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności oraz zapalenie zatok. Z kolei wśród najczęściej raportowanych TEAE ≥ 3 stopnia ($> 5\%$) wymieniano: neutropenie, zapalenie płuc, COVID-19 oraz nadciśnienie. Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów (Tabela 60).

Tabela 60.

Podsumowanie AE u pacjentów leczonych ZAN w badaniu BGB-3111-215 [133]

Pacjenci, n (%)	Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; N=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; N=27)	Łącznie (N=71)
Ogółem, n (%)			
Ogólne TEAE	43 (97,7)	25 (92,6)	68 (95,8)
Stopień ≥ 3	28 (63,6)	15 (55,6)	43 (60,6)
SAE	15 (34,1)	8 (29,6)	23 (32,4)
Prowadzące do zgonu	2 (4,5)	0	2 (2,8) ^a
Prowadzące do przerwania leczenia	5 (11,4)	3 (11,1)	8 (11,3)
Prowadzące do przerwy w dawkowaniu	28 (63,6)	17 (63,0)	45 (63,4)
Prowadzące do redukcji dawki	14 (31,8)	6 (22,2)	20 (28,2)

Pacjenci, n (%)	Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; N=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; N=27)	Łącznie (N=71)
TEAE występujące u ≥10% pacjentów, n (%)			
Zmęczenie	15 (34,1)	8 (29,6)	23 (32,4)
COVID-19	15 (34,1)	5 (18,5)	20 (28,2)
Siniaczenie	12 (27,3)	5 (18,5)	17 (23,9)
Biegunka	10 (22,7)	7 (25,9)	17 (23,9)
Bóle stawów	10 (22,7)	5 (18,5)	15 (21,1)
Kaszel	9 (20,5)	6 (22,2)	15 (21,1)
Nadciśnienie	7 (15,9)	7 (25,9)	14 (19,7)
Zaparcia	11 (25,0)	1 (3,7)	12 (16,9)
Infekcja górnych dróg oddechowych	9 (20,5)	3 (11,1)	12 (16,9)
Nudności	9 (20,5)	2 (7,4)	11 (15,5)
Zapalenie zatok	9 (20,5)	2 (7,4)	11 (15,5)
Zawroty głowy	8 (18,2)	2 (7,4)	10 (14,1)
Ból głowy	9 (20,5)	1 (3,7)	10 (14,1)
Bóle mięśni	7 (15,9)	3 (11,1)	10 (14,1)
Bezsenna	8 (18,2)	1 (3,7)	9 (12,7)
Neutropenia	7 (15,9)	2 (7,4)	9 (12,7)
Zapalenie płuc	8 (18,2)	1 (3,7)	9 (12,7)
Duszność	6 (13,6)	2 (7,4)	8 (11,3)
Ból kończyn	5 (11,4)	3 (11,1)	8 (11,3)
Wysypka	6 (13,6)	2 (7,4)	8 (11,3)
Szczegółowe TEAE ≥3 stopnia występujące u ≥2% pacjentów, n (%)			
Neutropenia	7 (15,9)	2 (7,4)	9 (12,7)
Zapalenie płuc	4 (9,1)	1 (3,7)	5 (7,0)
COVID-19	3 (6,8)	1 (3,7)	4 (5,6)
Nadciśnienie	2 (4,5)	2 (7,4)	4 (5,6)
zapalenie płuc związane z COVID-19	1 (2,3)	2 (7,4)	3 (4,2)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (2,3)	2 (7,4)	3 (4,2)
Duszność	3 (6,8)	0	3 (4,2)
Obniżona liczba neutrofilii	1 (2,3)	2 (7,4)	3 (4,2)
Migotanie przedsionków	2 (4,5)	0	2 (2,8)
Biegunka	1 (2,3)	1 (3,7)	2 (2,8)
Obwodowa neuropatia czuciowa	1 (2,3)	1 (3,7)	2 (2,8)
Omdlenie	2 (4,5)	0	2 (2,8)

a) obejmuje pacjentów nietolerujących IBR i AKA
b) COVID-19 i zatrzymanie akcji serca

Skuteczność ZAN u chorych z nietolerancją BTKi u pacjentów z CLL/SLL

Stosowanie ZAN w populacji chorych na CLL/SLL z jednoczesną nietolerancją leczenia IBR/AKA wiązało się z uzyskaniem kontroli choroby (DCR) u 94% pacjentów oraz uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 64% pacjentów (Tabela 61, Rysunek 10). Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi na leczenie ZAN wyniosła 2,9 mies., a mediany PFS i DoR nie zostały osiągnięte. Dwuletnie odsetki DoR i PFS w całej populacji pacjentów z CLL/SLL wyniosły odpowiednio 79% i 76%. Ponadto, u części

pacjentów odpowiedź na leczenie ZAN była głębsza niż podczas wcześniejszej terapii IBR lub AKA (odpowiednio 32% i 26%) [133].

Tabela 61.

Wyniki skuteczności leczenia ZAN w ocenie badacza – BGB-3111-215 [133]

Punkt końcowy	Pacjenci z nietolerancją IBR	Pacjenci z nietolerancją AKA*	Łącznie
ORR i DCR			
n	43	24	67
ORR, n (%) [95% CI] ^b	30 (69,8) [53,9–82,8]	13 (54,2) [32,8–74,4]	43 (64,2) [51,5–75,5]
DCR, n (%) [95% CI] ^b	41 (95,3) [84,2–99,4]	22 (91,7) [73,0–99,0]	63 (94,0) [85,4–98,3]
Najlepsza odpowiedź ogólna, n (%)	CR	0	1 (1,5)
	PR	11 (45,8)	36 (53,7)
	PR z limfocytozą	2 (8,3)	6 (9,0)
	SD	9 (37,5)	20 (29,9)
	PD	1 (4,2)	2 (3,0)
	Nie oceniono	1 (4,2) ^e	2 (3,0)
Czas do pierwszej ORR			
n	30	13	43
Mediana (zakres), mies.	2,9 (2,6–28,1)	2,8 (2,7–7,9)	2,9 (2,6–28,1)
Czas do BOR			
n	30	13	43
Mediana (zakres), mies.	5,8 (2,6–28,1)	2,9 (2,7–21,1)	5,6 (2,6–28,1)
PFS^f			
n	43	24	67
% bez zdarzeń po 12 mies. (95% CI), %	90,2 (76,0–96,2)	75,2 (45,8–90,1)	86,1 (74,1–92,8)
% bez zdarzeń po 24 mies. (95% CI), %	bd	bd	76 (62-85)
DoR^f			
n	30	13	43
% bez zdarzeń po 12 mies. (95% CI), %	89,0 (69,6–96,3)	75,0 (40,8–91,2)	84,6 (68,9–92,8)
% bez zdarzeń po 24 mies. (95% CI), %	bd	bd	79 (62-89)

BOR – najlepsza odpowiedź na leczenie

a) Zawiera pacjentów nietolerujących IBR i AKA

b) Zdefiniowane jako PR z limfocytozą lub lepsza

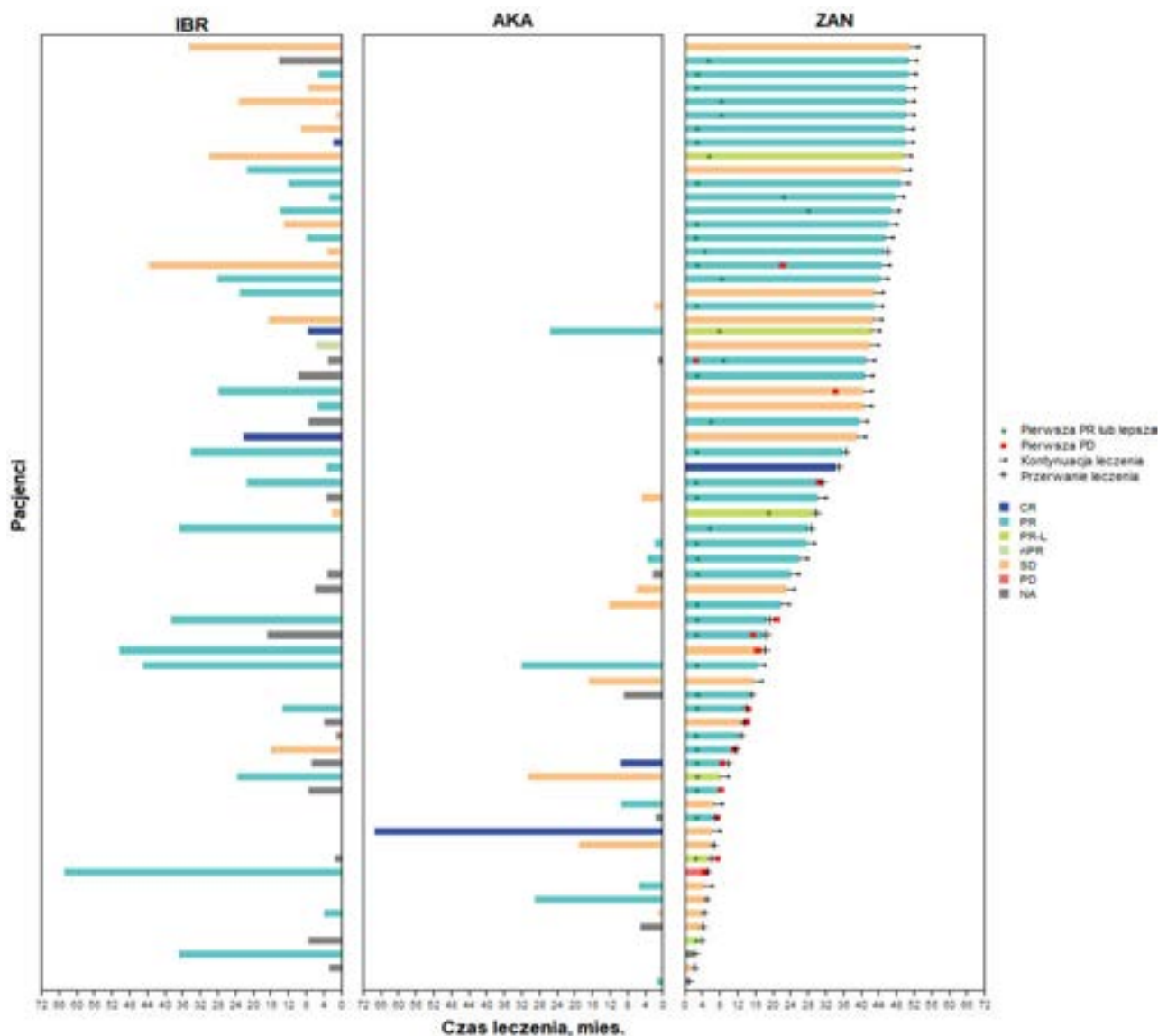
c) Zdefiniowane jako SD lub lepsza

d) Pacjent zmarł przed pierwszą oceną choroby

e) Pacjent przerwał udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego przed pierwszą oceną choroby

f) Mediana PFS i DoR nie została osiągnięta

Rysunek 10.
Odpowiedź na leczenie oraz czas leczenia u pacjentów z CLL/SLL z nietolerancją na IBR i AKA leczonych ZAN [133]



Podsumowując, wyniki badania BGB-3111-215 wskazują, że ZAN jest bezpieczną i skuteczną alternatywą dla inhibitorów BTK (IBR, AKA) u pacjentów z CLL/SLL, którzy nie tolerują leczenia ww. BTKi. Działania niepożądane, które wcześniej doprowadziły do przerwania leczenia IBR lub AKA u pacjentów z CLL/SLL, rzadko nawracały podczas terapii ZAN, a jeśli się pojawiały, miały zazwyczaj łagodniejsze nasilenie. Przebieg choroby był skutecznie kontrolowany w trakcie leczenia ZAN, co sugeruje, że pacjenci z CLL/SLL nietolerujący IBR lub AKA mogą odnieść istotne kliniczne korzyści ze zmiany leczenia na ZAN.

8.2. Alerty bezpieczeństwa

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

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

Odnalezione komunikaty i informacje dotyczące wyżej wymienionych leków przedstawiono poniżej. Przeszukania alertów dokonano w dniu: 30.07.2025 r.

Zanubrutynib

FDA, opublikowała ostrzeżenie dotyczące potrzeby podjęcia oceny w sprawie działań regulacyjnych w związku z sygnałami ryzyka wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby przy stosowaniu leków z grupy BTKi, w tym produktu leczniczego Brukinsa® [134].

Ibrutynib

Dokumenty odnalezione na stronach URPL oraz EMA dotyczyły ryzyka wystąpienia przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu E, które może mieć przebieg przewlekły a także występowania u pacjentów leczonych ibrutynibem zakażenia wirusowego, bakteryjnego bądź grzybiczego [135]. Opublikowano także komunikat skierowany do pracowników ochrony zdrowia, który wskazywał na zwiększone ryzyko śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca i jego niewydolności, a także arytmii komorowej [136, 137]. Wszystkie powyżej wymienione informacje zostały uwzględnione w aktualnej ChPL.

Ponadto, FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące potrzeby podjęcia oceny w sprawie działań regulacyjnych w związku z sygnałami ryzyka wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby przy stosowaniu leków z grupy BTKi, w tym produktu leczniczego Imbruvica® [134].

Akalabrutynib

Na stornie FDA opublikowano ostrzeżenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Calquence®, sygnalizujące sygnały ryzyka w zakresie bezpieczeństwa – przypadki zapalenia płuc oraz zespołu rozpadu guza (TLS) – ChPL została zaktualizowana o podane informacje [138].

Ponadto, FDA opublikowała ostrzeżenie dotyczące potrzeby podjęcia oceny w sprawie działań regulacyjnych w związku z sygnałami ryzyka wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby przy stosowaniu leków z grupy BTKi, w tym produktu leczniczego Calquence® [134].

Wenetoklaks

Na stronie URPL oraz EMA odnaleziono dokument dotyczący produktu Venclyxto®, który przedstawiał zaktualizowane zalecenia dotyczące TLS u pacjentów z CLL. Zalecenia te zostały uwzględnione w aktualnej ChPL [139].

Obinutuzumab

Zarówno na stronie URPL, jak i EMA odnaleziono alerty związane z produktem leczniczym Gazyvaro® dotyczące zaburzeń układu krwiotwórczego i chłonnego, w tym rozsianej koagulacji wewnątrznaczyniowej – działania niepożądane zostały uwzględnione w ChPL [140].

Dodatkowo FDA, opublikowało ostrzeżenie dotyczące stosowania obinutuzumabu, sygnalizując potencjalne sygnały poważnego ryzyka w zakresie bezpieczeństwa ww. substancji czynnej – tj. przypadki zapalenia jelita grubego [141].

8.3. Raportowane działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tabela 62) przedstawiono zgłoszone do bazy WHO działania niepożądane związane ze stosowaniem zanubrutynibu, ibrutynibu, akalabrutynibu, wenetoklaksu i obinutuzumabu (ADR, *adverse drug reaction*). Do tej pory zgłoszono łącznie 4 058 ADR w związku z zanubrutynibem (2016-2025), 76 729 ADR dla ibrutynibu (lata 2013-2025), 10 804 ADR w związku ze stosowaniem akalabrutynibu (lata 2016-2025), 47 254 ADR związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (lata 2011-2025) oraz 10 849 ADR dla obinutuzumabu (lata 2011-2025) [142].

Tabela 62.
Działania niepożądane według kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 3.12.2025 r.)

Kategoria	ZAN	IBR	AKA	VEN	OBI
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	527	6 758	996	9 382	2 363
Zaburzenia sercowe	291	8 313	965	2 032	725
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	132	27	133	19
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	50	1 036	149	373	60
Zaburzenia endokrynologiczne	13	304	28	90	17
Choroby oczu	101	3 081	277	633	122
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	577	12 779	1 453	6 270	1 236
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	1 209	24 505	4 058	17 201	3 134
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	55	972	158	656	232
Zaburzenia układu odporności	74	1 418	211	869	709
Zakażenia i zarażenia	882	15 536	1 260	9 217	2 385
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	869	14 079	1 646	9 055	1 934
Badania laboratoryjne	612	11 932	1 574	8 350	1 770
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	172	3 777	537	3 118	548

Kategoria	ZAN	IBR	AKA	VEN	OBI
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	367	8 520	976	2 231	436
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	277	5 260	797	5 541	642
Zaburzenia układu nerwowego	445	9 535	1 848	3 613	945
Problemy związane z produktem	38	272	27	108	14
Ciąża, poród i okołoporodowe	1	16	2	9	4
Zaburzenia psychiczne	157	3 188	437	1 355	211
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	173	3 294	430	1 415	268
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	31	778	82	206	37
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	365	8 358	898	3 317	1 272
Choroby skóry i tkanki podskórnej	562	9 602	978	2 166	783
Uwarunkowania społeczne	20	351	48	263	16
Procedury chirurgiczne i medyczne	256	7 686	99	4 998	88
Choroby naczyniowe	294	5 393	751	1 601	916

8.4.Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środków ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych. W tabeli poniżej (Tabela 63) zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów.

Tabela 63.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Zanubrutynib [143]
- Ryzyko krwotoku, w tym ciężkich i prowadzących do zgonu zdarzeń krwotocznych, szczególnie u pacjentów stosujących leki przeciwkrwotoczne lub przeciwzakrzepowe: konieczne monitorowanie pod kątem objawów krwawienia (+ morfologia) i modyfikacja dawki zanubrutynibu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ≥ 3 stopnia; nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K; - Ryzyko zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych lub posocznicy oraz zakażeń oportunistycznych w monoterapii zanubrutynibem (≥ 3 stopnia jak np. zapalenie płuc czy WZW B): należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić status zakażenia HBV, w przypadku wystąpienia ww. zakażenia – postępowanie zgodne z ChPL; należy monitorować pacjentów pod kątem objawów i wdrożyć adekwatne leczenie; - Ryzyko cytopenii (stopnia 3. lub 4.) w tym neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości: należy raz w miesiącu monitorować morfologię krwi; - Ryzyko drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (najczęściej raka podstawonokomórkowego i raka kolczystokomórkowy skóry): należy stosować środki chroniące przed słońcem; - Ryzyko migotania/trzepotania przedsionków (szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami): należy monitorować pacjenta pod kątem objawów i wdrożyć stosowne leczenie; - Rzadkie ryzyko TLS: należy ocenić istotne zagrożenia i wdrożyć odpowiednie środki ostrożności wraz z uważnym monitorowaniem pacjentów i w razie konieczności odpowiednim leczeniem; - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Akalabrutynib [144]

- Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń krwotocznych, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy).
- Ryzyko wystąpienia cytopenii o nasileniu 3. lub 4. stopnia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość: należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi.
- Ryzyko wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry i nowotworów złośliwych o lokalizacji innej niż skóra: należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce.
- Ryzyko wystąpienia migotania / trzepotania przedsionków: należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi.
- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS). Pacjentów, u których uważa się, że istnieje ryzyko wystąpienia TLS (np. obecność choroby z dużą masą guza w punkcie początkowym), należy poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle ich monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności.

Wenetoklaks [145]

- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, w tym przypadki zgonów i niewydolności nerek wymagającej dializy, zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i splenomegalią. Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miarczkowania dawki. U wszystkich pacjentów należy ocenić, czy występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykemi. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie.
- Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. Stopnia. Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwy w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią.
- Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.
- Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Obinutuzumab [146]

- Ryzyko reakcji związanych z wlewem - u większości pacjentów, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Pacjenci z dużą masą guza i (lub) dużą liczbą krążących komórek nowotworowych u pacjentów z PBL ($>25 \times 10^9/l$), mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/min}$) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem. Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego.
- Ryzyko nadwrażliwości, w tym reakcji nadwrażliwości występujących natychmiast (np. anafilaksja) lub z opóźnieniem (np. choroba posurowicza). Jeżeli podczas wlewu lub po jego zakończeniu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, wlew musi być przerwany, a leczenie definitywnie zakończone. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab w wywiadzie.
- Ryzyko zespołu rozpadu guza: pacjenci z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych i/lub zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza, obejmujące odpowiednie nawodnienie, podanie leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego na 12–24 h przed rozpoczęciem wlewu. Pacjentów z wysokim ryzykiem zespołu rozpadu guza należy uważnie monitorować pod kątem czynności nerek, stężenia kwasu moczowego i potasu.
- Ryzyko neutropenii, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu oraz neutropenii z gorączką, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy ściśle monitorować aż do ustąpienia objawów. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia, powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. U pacjentów z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do ustąpienia objawów do 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą.
- Ryzyko małopłytkowości, w tym ciężkiej i zagrażającej życiu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie Cyklu 1 leczenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie 1. cyklu leczenia, a w przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu małopłytkowości, należy rozważyć opóźnienie podania obinutuzumabu, przetoczenie preparatów krwipochodnych, a przed pierwszym cyklem – zasadność stosowania leków mogących pogarszać stany związane z małopłytkowością.
 - Ryzyko wystąpienia zaburzeń krzepnięcia, w tym rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. U pacjentów, u których podejrzewa się utajony zespół DIC należy uważnie kontrolować parametry krzepliwości, w tym liczbę płytek krwi oraz obserwować czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy jawnego zespołu DIC.
 - Ryzyko pogorszenia współistniejących chorób serca, w tym wystąpienia zdarzeń takich jak dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał serca i niewydolność mięśnia sercowego, w tym prowadzących do zgonu; należy monitorować pacjentów z chorobami serca oraz zachować ostrożność przy ich nawadnianiu.
 - Ryzyko zakażeń, w tym ciężkich i zakończonych zgonem, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i oceną >6 punktów w skali CIRIS: należy zachować ostrożność w stosowaniu obinutuzumabu u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie i podawać go w trakcie czynnego zakażenia. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych.
 - Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w tym prowadzącego do piorunującego zapalenia wątroby typu B, niewydolności wątroby i zgonu: przed rozpoczęciem leczenia obinutuzumabem należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. Pacjentów zakażonych należy skonsultować z hepatologiem lub specjalistą chorób zakaźnych i postępować zgodnie ze standardami leczenia.
 - Ryzyko wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii: leczenie obinutuzumabem należy wstrzymać w przypadku podejrzenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii oraz bezwzględnie zakończyć leczenie w przypadku jej potwierdzenia; należy również rozważyć ograniczenie lub zakończenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej.
 - Nie zaleca się podawania żywych lub atenuowanych szczepionek wirusowych podczas leczenia obinutuzumabem lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.
 - Niemowlęta matek poddanych w trakcie ciąży ekspozycji na obinutuzumab należy monitorować pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie podawać im szczepionek aż do uzyskania przez nie prawidłowych wartości liczby limfocytów B.

Ibrutynib [147]

- Ryzyko wystąpienia zdarzeń krwotocznych zarówno u pacjentów z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z ibrutynibem. Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwpłytkowe) jednocześnie z ibrutynibem zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.
- Duża liczba krążących limfocytów (>400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko leukostazy. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania ibrutynibu. Należy dokładnie obserwować pacjentów.
- Ryzyko pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii ibrutynibem. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia ibrutynibem zostanie przerwana lub zakończona.
- Ryzyko wystąpienia zakażeń (w tym posocznicy, posocznicy neutropenicznej, zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej.
- Ryzyko wystąpienia toksycznego działania na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych ibrutynibem występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.
- Ryzyko wystąpienia, związanych z leczeniem, cytopenii stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość): należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.
- Ryzyko wystąpienia przypadków śródmiąższowej choroby płuc: należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie ibrutynibu i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca zakończonych zgonem. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 wg ECOG lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym.
- Ryzyko występowania incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwienności mózgu i udaru niedokrwienności, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich.
- Ryzyko występowania zespołu rozpadu guza, który zagraża pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem; należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.
- Ryzyko wystąpienia raków skóry niebędących czerniakami: należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego: należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych ibrutynibem i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii ibrutynibem.
- Ryzyko wystąpienia limfohistocytozy hemofagocytarnej (HLH) (w tym przypadków śmiertelne): Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji.
- Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym Imbruvica może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt Imbruvica, a w konsekwencji do braku skuteczności leczenia.

9. Ograniczenia

1. Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) zostało przeprowadzone w populacji nieco węższej niż populacja wnioskowana, gdyż kryteria kwalifikacji do ww. badania nie uwzględniały chorych z tzw. subpopulacji FIT. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zgodnie ze stanowiskiem EMA dowody naukowe pochodzące z badania SEQUOIA są wystarczające do uzasadnienia stosowania ZAN w całej populacji pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia. Co więcej podejście to EMA stosowała także przy rejestracji innych terapii celowanych, np. VEN+OBI, jednocześnie dostępne dowody naukowe pokazują, że efekty terapeutyczne terapii celowanych uzyskane w populacjach FIT i UNFIT są spójne co sprawia, że ekstrapolacja wyników badania SEQUOIA na populację FIT ma silne uzasadnienie merytoryczne. Ponadto istnieją dowody naukowe z rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują, że ZAN jest skuteczną opcją terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w całej populacji CLL/SLL w pierwszej linii leczenia niezależnie od statusu UNFIT/FIT.
2. Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał, że w badaniu rejestracyjnym ZAN porównywano z opcją terapeutyczną obecnie niestosowaną w warunkach polskich, tj. z BEND+RTX. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich (██████████ oraz metodą jakościową) ze zdefiniowanymi komparatorami, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie.
3. Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) miało charakter otwartej próby, co wynikało z niemożności zastosowania zaślepienia ze względu na odmienne schematy dawkowania oraz sposoby podawania interwencji i komparatora. Niemniej z uwagi na zastosowanie oceny progresji i odpowiedzi na leczenie przez zaślepioną, niezależną komisję, brak zaślepienia prawdopodobnie nie miał istotnego wpływu na uzyskane wyniki skuteczności.
4. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie dla ZAN ma status badania niezakończonego (SEQUOIA), a ze względu na stosunkowo dobre rokowanie (I linia leczenia), dane dla przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe, dlatego wnioskowanie o wpływie terapii na przeżycie całkowitego na obecnym etapie obarczone jest dużą niepewnością. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym analizę OS jest możliwość leczenia ZAN u pacjentów z potwierdzoną progresją po BEND+RTX w badaniu SEQUOIA.
5. W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych ze stwierdzoną obecnością del17p w badaniu SEQUOIA nie zastosowano ramienia kontrolnego, z uwagi na fakt, iż u tych pacjentów chemioimmunoterapia jest przeciwwskazana. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, ze względu na fakt, iż wyniki uzyskane w populacji bez i z del17p były bardzo zbliżone, a liczebność próby pacjentów z del17p była bardzo duża (n = 111) w porównaniu z wcześniejszymi badaniami dla innych terapii celowanych w populacji z uprzednio nieleczoną CLL.
6. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu SEQUOIA, oceniającym skuteczność ZAN, był zastępczy punkt końcowy – PFS. Należy jednak podkreślić, że jest to standardowy punkt końcowy stosowany w badaniach nad terapiami w CLL, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych w CLL [148], a także akceptowany przez EMA w przypadku wskazań

hematoonkologicznych [149]. Wybór OS jako pierwszorzędnego punktu końcowego byłby w tym przypadku niezasadny z powodów etycznych i praktycznych – wymagałby znacznie większej próby badawczej, wieloletniej obserwacji oraz ograniczenia dostępu do kolejnych linii leczenia, co mogłoby narazić pacjentów na nieuzasadnione ryzyko terapeutyczne.

7. W czasie ekstrakcji napotymano na nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do raportowanych danych pomiędzy różnymi źródłami. W przypadku braku możliwości wyjaśnienia przyczyn rozbieżności pomiędzy publikacją główną a raportami – prezentowano obie wartości.

10. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji pacjentów z CLL/SLL uprzednio nieleczonych, spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego. Przeprowadzona analiza problemu decyzyjnego wykazała, że odpowiednimi komparatorami w populacji docelowej są: ibrutynib (IBR), akalabrutynib (AKA), wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN+OBI) oraz wenetoklaks z ibrutynibem (VEN+IBR) [3]. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd literatury zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. [1, 2], w ramach którego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ZAN, spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu HTA. Odnalezione badanie dotyczyło porównania ZAN względem BEND+RTX w populacji uprzednio nieleczonej z przeciwwskazaniami do terapii FCR (SEQUOIA – populacja UNFIT). Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono 1 dokument dostarczony przez Zamawiającego, oparty o przegląd systematyczny, przedstawiający wyniki porównań pośrednich

Główne badanie kliniczne dla ZAN (SEQUOIA) wskazuje na wysoką skuteczność ocenianej interwencji w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do BEND+RTX w populacji uprzednio nieleczonej z przeciwwskazaniami do schematu FCR. Wyniki analiz w podgrupach wskazują, że korzyści z terapii ZAN dotyczyły całej populacji badań, niezależnie od ew. różnic charakterystyce wyjściowej pacjentów m.in. ze względu na wiek, region geograficzny oraz wybrane zaburzenia cytogenetyczne. Dodatkowe korzyści z zastosowania ZAN odnotowywano także w zakresie długości trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia leczenia, a także wybranych aspektów jakości życia. ZAN cechował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do BEND+RTX co manifestowało się istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem rozwoju zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia ogółem, związanych z leczeniem, a także prowadzących do zaprzestania terapii. Obserwowano także zmniejszone ryzyko rozwoju, m.in. zdarzeń hematologicznych (neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilów), ogólnoustrojowych (gorączka, reakcje związane z wlewem) oraz nudności. Terapia ZAN w porównaniu do BEND+RTX wiązała się ze wzrostem ryzyka wystąpienia bólu stawów, zawrotów głowy, COVID-19 oraz nadciśnienia tętniczego, przy czym zdarzenia te miały na ogół łagodny charakter, a spośród AE ≥ 3 stopnia jedynie COVID-19 oraz nadciśnienia tętnicze występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ZAN.

Badanie SEQUOIA było randomizowane jedynie w obrębie pacjentów bez del17p, natomiast skuteczność ZAN w populacji z obecnością del17p oceniano w ramach dodatkowego ramienia (kohorta 2) bez grupy kontrolnej, co było efektem negatywnych rekomendacji wytycznych praktyki klinicznej odnośnie do stosowania chemioimmunoterapii w tej grupie chorych. Efekty terapeutyczne ZAN w grupie pacjentów z del17p były analogiczne jak u pacjentów bez del17p, co świadczy o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji, niezależnie od obecności tego zaburzenia cytogenetycznego. Jednocześnie

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

W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo ZAN w tzw. populacji FIT, a jedynym źródłem danych z najwyższego poziomu wiarygodności doniesień naukowych jest badanie SEQUOIA, które jak już wspomniano powyżej, zostało przeprowadzone w populacji z przeciwwskazaniami do schematu FCR (populacja UNFIT). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż w przypadku terapii celowanych stosowanych w leczeniu CLL/SLL istnieje uzasadniona możliwość ekstrapolacji danych klinicznych uzyskanych w populacji pacjentów UNFIT na populację FIT. Wynika to z faktu, że skuteczność ww. leków jest determinowana przede wszystkim ich specyficznym mechanizmem działania, który ukierunkowany jest na molekularne szlaki sygnałowe odpowiedzialne za przeżycie i proliferację komórek nowotworowych. Mechanizm ten nie zależy od wieku pacjenta ani od obecności chorób współistniejących – czynników, które w największym stopniu odróżniają populacje FIT i UNFIT, a które odgrywają kluczową rolę w przypadku tradycyjnych terapii cytotoksycznych. Leczenie celowane, takie jak inhibitory BTK (np. ZAN, IBR, AKA) czy inhibitory BCL-2 (np. VEN), jest zazwyczaj lepiej tolerowane niż chemioimmunoterapia, a jego profil bezpieczeństwa i skuteczność pozostają zbliżone w różnych grupach pacjentów, niezależnie od ich ogólnej sprawności. Potwierdzają to m.in. badania kliniczne, w których analizowano te same schematy terapeutyczne zarówno w populacjach FIT, jak i UNFIT. Przykładem może być terapia VEN+OBI, dla której uzyskano zbliżone efekty terapeutyczne zarówno w populacji UNFIT (badanie CLL14) jak i populacji FIT (badanie GAIA/CLL13) - odsetek 5-letnich PFS i OS w badaniu CLL14 wynosił odpowiednio 64,9% i 95,1% a w badaniu GAIA/CLL13 65,7% i 81,9%. Również agencje regulatorowe EMA, posługując się aktualną wiedzą biologiczną, pomimo dostępności dla ZAN w I linii leczenia CLL/SLL tylko jednego badania RCT, wydały zgodę na dopuszczenie tego leku do obrotu w całej populacji chorych bez dodatkowych ograniczeń [13].

Włączone do analizy klinicznej badanie SEQUOIA zostało prowadzone metodą otwartej próby, co potencjalnie może wpływać na uzyskane wyniki związane z oceną subiektywnych punktów końcowych, takich jak progresja i odpowiedź na leczenie. Niemniej jednak zastosowanie zaślepienia w przypadku badania SEQUOIA uznano za niemożliwe, ze względu na odmienne schematy dawkowania i podawania leków w badaniu. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, w obydwu badaniach ocena progresji i odpowiedzi na leczenie była dodatkowo przeprowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję. Uzyskane wyniki w zakresie ww. punktów końcowych były wysoce spójne pomiędzy niezależną komisją a badaczem, co potwierdza wiarygodność uzyskanych wyników, pomimo braku zaślepienia.

W badaniu SEQUOIA potwierdzono przewagę ZAN nad BEND+RTX w odniesieniu do odpowiedzi ogólnych i częściowych, jednak nie całkowitych, co jest zgodne z dotychczasową wiedzą na temat mechanizmu działania inhibitorów BTK, w przypadku których całkowita odpowiedź jest rzadko obserwowana w ciągu pierwszych lat trwania terapii [150]. Ponadto należy również mieć na uwadze fakt, że dotychczas zaraportowane odsetki całkowitej remisji dla ZAN w badaniu SEQUOIA mogą być niedoszacowane, ze względu na trwającą w trakcie badania pandemię COVID-19, która mogła uniemożliwić przeprowadzanie biopsji szpiku kostnego, wymaganej dla potwierdzenia całkowitej remisji w przypadku niektórych pacjentów i ośrodków [151].

Pomimo potwierdzonej wyższej skuteczności ZAN nad BEND+RTX w zakresie opóźniania progresji oraz uzyskiwania ogólnej odpowiedzi na leczenie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, co wynika ze specyfiki problemu zdrowotnego, a w konsekwencji zalecanej konstrukcji badań klinicznych wymaganych do rejestracji. Rokowanie odnośnie do przeżycia całkowitego w CLL jest stosunkowo korzystne, a szacowane 5-letnie przeżycie całkowite w badaniach klinicznych dla aktualnie dostępnych leków celowanych (IBR, AKA, VEN+OBI) przekracza 80% w populacji pacjentów obciążonej dodatkowymi czynnikami ryzyka. W dużej mierze wynika to z dostępności licznych opcji terapeutycznych o potwierdzonej skuteczności, które mogą być zastosowane sekwencyjnie po wystąpieniu progresji. Tym samym efekt terapeutyczny danego leku najlepiej odzwierciedla przeżycie wolne od progresji, podczas gdy przeżycie całkowite odzwierciedla raczej skuteczność leczenia danej jednostki chorobowej aktualnie dostępnymi metodami (skuteczność sekwencji leczniczej dostępnej w danym okresie czasu). Potwierdzają to dane z badań dla schematu CLB+OBI, dla którego 5-letnie przeżycie całkowite w badaniu CLL-11 (przeprowadzonym w latach 2009–2017) oszacowano na około 66%, a ten sam schemat w kolejnych badaniach prowadzonych ok. 5–10 lat później uzyskał 5-letnie przeżycie całkowite przekraczające 80% [60, 152]. W dużej mierze wynikało to z faktu, że w międzyczasie pojawiły kolejne terapie celowane, które można było stosować po wystąpieniu progresji choroby. Z tego też względu, przeżycie całkowite, mimo iż bez wątpienia jest punktem istotnym klinicznie, bardzo rzadko jest wybierane jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach dedykowanych CLL, gdyż dla wykazania różnic w tym zakresie konieczne byłoby prowadzenie badań bardzo długotrwałych oraz na bardzo dużych liczebnie próbach. Z tego względu w badaniach dotyczących terapii CLL najczęściej ocena skuteczności terapii oparta jest przede wszystkim o aspekty związane z progresją i odpowiedzią na leczenie [148], a podejście to jest akceptowane przez urzędy regulatorowe [149]. Istotną zaletą takiego podejścia jest możliwość stosunkowo szybkiego uzyskania wiarygodnych danych na temat odległych efektów terapeutycznych. W przypadku CLL, wskaźniki takie jak PFS czy ORR uznawane są za odpowiednie surogatowe punkty dla OS, dla którego różnice pomiędzy terapiami zwykle uwiadamniają się dopiero po ponad 5-letnim okresie obserwacji.

W toku przeprowadzonych wyszukiwań nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z opcjami terapeutycznymi stosowanymi obecnie w praktyce klinicznej w Polsce (IBR, AKA, VEN+OBI, VEN+IBR). Z tego względu konieczne było zastosowanie porównań pośrednich – zarówno [REDACTED]

[REDACTED], jak i uzupełniających, bez dostosowania (tzw. porównań naiwnych, opartych na zestawieniu jakościowym). [REDACTED]

Uzupełniające porównania jakościowe wskazują, że ZAN vs VEN+OBI może wiązać się z mniejszą częstością biegunki, neutropenii, infekcji górnych dróg oddechowych, gorączki oraz AE $\geq$ 3 stopnia ogółem i neutropenii. Natomiast w porównaniu do VEN+IBR, ZAN charakteryzował się rzadszym występowaniem biegunki, neutropenii oraz AE $\geq$ 3 stopnia ogółem i neutropenii. Zaobserwowane różnice w profilu bezpieczeństwa mają istotne znaczenie praktyczne – umożliwiają optymalny dobór terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego stanu klinicznego oraz chorób współistniejących, a także pozwalają na ograniczenie ryzyka działań niepożądanych szczególnie uciążliwych lub potencjalnie groźnych w danym przypadku.

Dostępne dane wskazują, że jednym z istotnych ograniczeń dotychczasowego leczenia CLL jest konieczność przedwczesnego zakończenia terapii z powodu nietolerancji, co stanowi szczególne wyzwanie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz obciążonych chorobami współistniejącymi. ZAN jako wysoce selektywny inhibitor BTK (szczegóły przedstawiono w APD), oferuje zbliżoną skuteczność, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w porównaniu z innymi inhibitorami BTK, np. IBR. Wyższa selektywność ZAN wobec kinazy BTK przy jednoczesnym ograniczeniu hamowania innych kinaz przekłada się na mniejsze ryzyko występowania niektórych działań niepożądanych, w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. migotania przedsionków) czy nadciśnienia co może pozwolić na dłuższe, skuteczniejsze i lepiej tolerowane leczenie w szerszej grupie pacjentów. Korzystniejszy profil bezpieczeństwa ZAN potwierdzają wyniki badania randomizowanego ALPINE [151, 153], które przeprowadzono w populacji opornej i nawrotowej, gdzie stosowanie ZAN

w porównaniu do IBR wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem (21% vs 30%; RR = 0,72 [0,55; 0,94]), w tym także migotania przedsionków (5% vs 12%; RR = 0,38 [0,21; 0,67]). Dodatkowych danych dostarcza również jednoramienne badanie BGB-3111-215, które przeprowadzono wśród chorych z CLL/SLL nietolerujących IBR/AKA (bez progresji) wskazując, że ZAN jest bezpieczną i skuteczną alternatywą dla ww. BTKi (IBR, AKA). Działania niepożądane, które wcześniej doprowadziły do przerwania leczenia IBR lub AKA, rzadko nawracały podczas terapii ZAN, a jeśli się pojawiały, miały zazwyczaj łagodniejsze nasilenie. Przebieg choroby był skutecznie kontrolowany w trakcie leczenia ZAN, co sugeruje, że pacjenci z CLL/SLL nietolerujący IBR lub AKA mogą odnieść istotne kliniczne korzyści ze zamiany leczenia na ZAN. Co również istotne w ramach przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa pomimo stosunkowo długiego okresu jaki upłynął od rejestracji ZAN w USA i Europie (odpowiednio 2019 r. i 2021 r.) nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących jego profilu bezpieczeństwa. Jedynym wyjątkiem było ostrzeżenie wydane przez FDA, odnoszące się do konieczności oceny i potencjalnego wdrożenia działań regulacyjnych w związku z sygnałami ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby. Należy jednak podkreślić, że ostrzeżenie to dotyczyło całej grupy leków BTKi, a nie wyłącznie ZAN.

W toku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dotyczące stosowania ZAN – Luo 2025 [36]. Wyniki powyższego badania wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo ZAN w I linii leczenia CLL/SLL (bez względu na status FIT/UNFIT) w warunkach codziennej praktyki klinicznej nie różni się od tej obserwowanej w warunkach eksperymentalnych. Przykładowo w badaniu Luo 2025 podobnie jak w badaniu SEQUOIA w zbliżonym horyzoncie czasowym (mediana ok 30 mies.) nie osiągnięto mediany PFS, ani OS, a odsetki 36-mies. PFS i OS również były porównywalne i wynosiły w obu badaniach odpowiednio 84% i 92%. W badaniu Luo 2025 nie odnotowano także żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa [36]. Oznacza to, że wyniki Luo 2025 nie tylko potwierdzają te zebrane w badaniu SEQUOIA, ale również uzasadniają ekstrapolację danych z badania SEQUOIA na całą populację CLL/SLL, w tym tą która dotychczas nie otrzymywała leczenia, tj. subpopulację FIT.

Wyniki odnalezionych w toku wyszukiwania systematycznego opracowań wtórnych zasadniczo potwierdzają ustalenia niniejszej analizy klinicznej, wskazując, że ZAN stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji docelowej. Wśród przeanalizowanych publikacji podkreślono m.in., że ZAN charakteryzuje się porównywalną skutecznością względem IBR w zakresie PFS i OS, niezależnie od wyjściowego ryzyka cytogenetycznego (Salmerón-Navas 2024 [44]), a także może sprzyjać uzyskaniu wyższych odsetków ORR i CR oraz poprawie 24-mies. PFS i OS w porównaniu do AKA (Yin 2024 [43]). Ponadto ZAN został uznany za najbezpieczniejszą opcję terapeutyczną pod względem ogólnego profilu bezpieczeństwa (Stożek-Tutro 2024 [41]). Stosowanie ZAN wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, takich jak anemia, trombocytopenia czy neutropenia, w porównaniu do innych terapii stosowanych w I linii leczenia CLL (Liu 2025 [38]). W zestawieniu z IBR, terapia ZAN wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, migotania przedsionków oraz nadciśnienia, jednak wykazywała wyższe ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych

(Salmerón-Navas 2024 [44]). Jednocześnie wykazano, że ryzyko zapalenia płuc jest porównywalne dla wszystkich analizowanych inhibitorów BTK (Mahadevia 2025 [39, 40]). ZAN stanowi zatem opcję terapeutyczną, która łączy wysoką skuteczność kliniczną z korzystnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, umożliwiając lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb oraz stanu klinicznego pacjenta.

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, finansowanie ZAN ze środków publicznych w Polsce w obrębie całej pierwszej linii leczenia chorych na CLL/SLL może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej w tej grupie pacjentów, gdyż ZAN pozwala uzyskać korzystne efekty zdrowotne porównywalne do aktualnie dostępnego leczenia celowanego oraz zdecydowanie lepsze od chemioimmunoterapii, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w porównaniu do innych leków z grupy BTKi. Refundacja ZAN w I linii leczenia CLL/SLL zwiększy jego dostępność dla pacjentów w Polsce, co w konsekwencji przełoży się na większą indywidualizację leczenia chorych, a to z kolei może przyczynić się do optymalizacji kosztów ponoszonych na terapię chorych z CLL/SLL.

11. Wnioski

1. **Zanubrutynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z CLL/SLL w pierwszej linii leczenia, zarówno w subpopulacji UNFIT, jak i FIT.** We wnioskowanej populacji ZAN wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz czas utrzymywania się odpowiedzi w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów chemioimmunoterapii (BEND+RTX) oraz cechuje się porównywalną skutecznością do innych terapii celowanych aktualnie stosowanych w warunkach polskich (IBR, AKA, VEN+OBI, VEN+IBR).
2. **Zanubrutynib charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do chemioimmunoterapii oraz innych terapii celowanych obecnie stosowanych w Polsce.** Przykładowo ZAN cechuje się lepszą tolerancją leczenia niż inne inhibitory BTK, w tym w szczególności IBR, co uzasadnia także jego stosowanie w populacji nietolerującej inhibitorów BTK (bez wcześniejszej progresji choroby).
3. Dostępne dane kliniczne wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy zanubrutynibem a pozostałymi komparatorami w zakresie przeżycia całkowitego, co wynika ze specyfiki problemu zdrowotnego – stosunkowo dobre rokowanie oraz szerokie możliwości leczenia pacjentów po wystąpieniu progresji sprawiają, że optymalnym punktem końcowym do oceny skuteczności terapii w CLL stanowi przeżycie wolne od progresji, dla której projektowane są badania kliniczne, w tym badania rejestracyjne.

Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf> (5.2.2024).
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (17.5.2017).
3. [REDACTED]
4. [REDACTED]
5. NICE (2023). Zanubrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [TA931]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta931/resources/zanubrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82615603030981> (5.6.2025).
6. Stożek-Tutro A, Reczek M, Kawalec P. (2025) Efficacy and Safety of First-line Targeted Therapies in Physically Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 47(5):e12–e20.
7. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
8. NICE. Quality assessment for case series. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (9.2.2021).
9. Shea et al. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
10. Brown J, Robak T, Ghia P. (2020) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 136:11–12.
11. Brown J., Munir T., Shadman M. et al. (2023) Zanubrutinib vs. bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: extended follow-up of the SEQUOIA Study (abstract: 1548812). *Leukemia & Lymphoma* 64(suppl 1):S66–S67.
12. [REDACTED]
13. EMA. (2022) Assessment report. Brukinsa (EMA/CHMP/896488/2022). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf (1.7.2025).
14. FDA (2023). Brukinsa (zanubrutinib) - review. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=213217> (1.7.2025).
15. Ghia P, Barnes G, Yang K. P662: Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) CLL/SLL. *EHA 2022*; 10 czerwca 2022; 6 (S3):1074–1075.
16. Ghia P, Barnes G, Gisoo, Yang K, Keri, Tam, Constantine S., Robak, Tadeusz, Brown, Jennifer R., Kahl, Brad S., Tian, Tian, Szeto, Andy, Paik, Jason C., Shadman M and. (2023) Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. *Current Medical Research and Opinion* 39(11):1505–1511.
17. Greil R, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, Osterborg A. (2022) Sequoia: Ergebnisse einer randomisierten Phase-iii-studie zu Zanubrutinib versus Bendamustin +Rituximab (br) bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie/kleinzelligem lymphozytischen lymphom (CLL/SLL). *Oncology Research and Treatment* 45(Supplement 2):117–118.
18. Kahl B, Giannopoulos K, Jurczak W. CLL-137 SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/ SLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22(Supplement 2):S269-270.

19. Munir T, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) SEQUOIA: Results of a phase 3 randomised study of zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *British Journal Of Haematology* 197:95–96.
20. Munir T., Shadman M., Robak T. et al. (2023) Zanubrutinib (ZANU) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): extended follow-up of the SEQUOIA study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386468/talha.munir.zanubrutinib.28zanu29.vs.bendamustine.2B.rituximab.28br29.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dzanubrutinib%2Bcll> (1.7.2025).
21. (2023) Correction to Lancet Oncol 2022; 23: 1031–43. *The Lancet Oncology* (24):e106.
22. Clinicaltrials.gov. NCT03336333: A study comparing zanubrutinib with bendamustine plus rituximab in participants with previously untreated CLL or SLL (SEQUOIA). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336333> (2.11.2022).
23. Ramakrishnan V, Xu L., Paik J. C. et al. (2023) Broad Superiority of Zanubrutinib (Zanu) Over Bendamustine + Rituximab (BR) Across Multiple High-Risk Factors: Biomarker Subgroup Analysis in the Phase 3 SEQUOIA Study in Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) without del(17p). *Blood* 142(S1):1902–1904.
24. Robak T., Giannopoulos K., Jurczak W. et al. (2022) SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of Zanubrutynib versus Bendamustine+Rituximab (BR) in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Acta Haematologica Polonica* 53(supl. A):A32.
25. Shadman M, Munir T, Robak T, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Tian T, Szeto A, Korolkiewicz R, Tam CS, Jurczak W. (2024) Sustained Superiority of Zanubrutinib vs Bendamustine + Rituximab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (TN CLL): 5-Year Follow-Up of Cohort 1 from the SEQUOIA Study. *Blood* 144(Supplement 1):3249–3249.
26. Shadman M, Munir T, Robak T, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Šimkovič M, Österborg A, Laurenti L, Walker PA, Opat SS, Ciepluch H, Greil R, Hanna M, et al. (2025) Zanubrutinib Versus Bendamustine and Rituximab in Patients With Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Median 5-Year Follow-Up of SEQUOIA. *JCO* 43(7):780–787.
27. Shadman M., Tam C. S., Ghia P. et al. (2025) SEQUOIA 5-year follow-up in arm C: frontline zanubrutinib monotherapy in patients with del(17p) and treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160640/mazyar.shadman.sequoia.5-year.follow-up.in.arm.c.frontline.zanubrutinib.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dzanubrutinib%2Bcll> (1.7.2025).
28. Tam C, Robak T, Ghia P. (2019) Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del (17p): initial results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood* 134:499.
29. Tam C, Robak T, Ghia P, Kahl B, Walker P, Janowski W. (2021) Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 106(9):2354–2363.
30. Tam C, Giannopoulos K, Jurczak W. (2021) SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine+ rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood* 138:396–401.
31. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 23(8):1031–1043.
32. Tam C. S., Ghia P., Shadman M. et al. (2025) SEQUOIA 5-year follow-up in arm C: Frontline zanubrutinib monotherapy in patients with del(17p) and treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). (abstract 7011). ASCO Dostęp: <https://d32wbias3z7pxg.cloudfront.net/meeting/327/abstract/pdf/327-16376-246007.pdf> (1.7.2025).
33. Tam C. S., Ghia P., Shadman M. et al. (2025) SEQUOIA 5-year follow-up in arm C: Frontline zanubrutinib monotherapy in patients with del(17p) and treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). Presentation. ASCO Dostęp: <https://www.asco.org/videos-slides/VIDEOSANDSLIDES246007> (1.7.2025).
34. Tam et al. (2025) SEQUOIA 5-year Follow-up in Arm C: Frontline Zanubrutinib Monotherapy in Patients with del(17p) and Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (PS1565, Presented at the EHA2025 Congress; June 12-15, 2025; Milan, Italy. Data originally presented at the 2025 ASCO Annual Meeting; May 30-June 3, 2025; Chicago, IL, USA. Poster to abstract 7011).
35. Tam CS, Anderson MA, Simkovic M, Ghia P, Flinn IW, Laribi K, Opat SS, Cull G, Munir T, Österborg A, Tedeschi A, Wang M (Der Y, Szeto AH, Allewelt H, Salmi T, et al. (2025) Zanubrutinib in the treatment of patients with del(17p) and/or TP53 CLL/SLL: analysis across clinical studies. *Blood Advances* bloodadvances.2025015986.

36. Luo J, Zhang J, Liu L, Wei R, Yao Y, Xu M, Shi J, Yang J, Hou J, Wang J, Mi J-Q. (2025) Efficacy and safety of zanubrutinib monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A multicenter, real-world study in China. *American Journal of Hematology* 100(1):172–175.
37. Luo J., Zhang J., Liu L. et al. (2023) Real-World Outcomes of Zanubrutinib Monotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Retrospective Study. *Blood* 142(S1):6540–6542.
38. Liu Q, Zhao J, Li Y, Jia Y. (2025) Comparative safety of different first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Hematology* 104(1):1–34.
39. Mahadevia H, Ponvilawan B, Shrestha A. (2025) Incidence of pneumonia among bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Annals of Hematology* 104(5):2605–2616.
40. Mahadevia H, Ponvilawan B, Shrestha A. (2023) Incidence of Pneumonia Among Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Blood* 142(Supplement 1):1919–1919.
41. Stożek-Tutro A, Reczek M, Kawalec P. (2024) Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 201:104428.
42. Wen T, Sun G, Jiang W, Steiner K, Bridge S, Liu P. (2025) Comparing the efficacy and safety of first-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 117(2):322–334.
43. Yin S, Zheng X, Zhang W, Zhao H, Zhang R, Li W, Chen F. (2024) Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology* 103(7):2231–2244.
44. Salmerón-Navas FJ, Barreiro-Fernández EM, Fénix-Caballero S. (2024) [Translated article] Adjusted indirect comparison of zanubrutinib and ibrutinib in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Farmacia Hospitalaria* 48(1):T9–T15.
45. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Sivchev L, Niemann CU, Schwarzer A, Loscertales J, Weinkove R, et al. (2024) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood* 144(18):1924–1935.
46. Al-Sawaf O, Locher BN, Christen F, Robrecht S, Zhang C, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Fustero C, Hablesreiter R, Seymour JF, Blombery P, Bullinger L, et al. (2024) Clonal Hematopoiesis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fixed-Duration Venetoclax-Obinutuzumab or Chlorambucil-Obinutuzumab: Insights from the Randomized CLL14 Trial. *Blood* 144(Supplement 1):4613–4613.
47. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Paulson JN, et al. (2023) Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications* 14(1):2147.
48. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Paulson JN, et al. (2023) Author Correction: Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications* 14(1):6724.
49. Al-Sawaf et al. (2023) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. *Leukemia & Lymphoma* 64(sup1):S113.
50. Al-Sawaf et al. (2023) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387845/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dobinutuzumab%2Bvenetoclax> (30.7.2025).
51. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Kotak A, Chang N, Fink A-M, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer K-A, Chyla B, Eichhorst B, Jiang Y, Stilgenbauer S, Hallek M, et al. (2022) S148: Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. *HemaSphere* 6:49–50.
52. Al-Sawaf et al. (2022) Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357012/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dobinutuzumab%2Bvenetoclax> (30.7.2025).
53. NCT02242942. A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax Versus Obinutuzumab and

- Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions. Dostęp: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02242942> (5.8.2025).
54. Martens et al. (2024) Acalabrutinib ± Obinutuzumab (A, A+O) vs Obinutuzumab + Chlorambucil (O+Clb) in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *Oncology Research and Treatment* 47(suppl 1):113–114.
 55. Martens U, Sharman J, Egyed M. (2022) Acalabrutinib ± Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil bei therapienaiver chronischer lymphatischer Leukämie: ELEVATE-TN 5-Jahres Follow-up. *Oncology research and treatment* (45):16–17.
 56. Martens et al. (2022) Acalabrutinib± Obinutuzumab vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *Oncology Research and Treatment* 45(Suppl. 1):165–166.
 57. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows GA, Walker PA, et al. (2025) Acalabrutinib-Obinutuzumab Improves Survival vs Chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year Follow-up of ELEVATE-TN. *Blood* 2024024476.
 58. Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. (2023) Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 64(7):1243–1252.
 59. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker PA, et al. (2023) Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood* 142(Supplement 1):636–639.
 60. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, et al. (2022) Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 36(4):1171–1175.
 61. Sharman et al. (2022) P666 Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 5-year follow-up of ELEVATE-TN. *HemaSphere* 6(S3):1082.
 62. Follows G, Ferrajoli A, Byrd JC, Shaw B, Nozaki K, Stewart K, Palhares De Miranda PAP, Sharman JP. (2023) Elevate-TN: Impact of First-Year Dose Modifications in Patients with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Acalabrutinib. *Blood* 142(Supplement 1):4645–4645.
 63. NCT02475681. A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681?tab=results> (5.8.2025).
 64. Munir Talha, Girvan Sean, Cairns David A., Bloor Adrian, Allsup David, Varghese Abraham M., Gohil Satyen, Paneesha Shankara, Pettitt Andrew, Eyre Toby, Fox Christopher P., Forconi Francesco, Balotis Constantine, Pemberton Nicholas, Sheehy Oonagh, et al. (2025) Measurable Residual Disease–Guided Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* DOI: 10.1056/NEJMoa250434.
 65. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Pettitt A, Patten P, Forconi F, Schuh A, Fox C, Elmusharaf N, Gatto S, Kennedy B, Gribben J, Pemberton N, Sheehy O, Preston G, et al. (2022) S145: The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial. *HemaSphere* 6:94–95.
 66. Eichhorst Barbara, Niemann Carsten U., Kater Arnon P., Fürstenau Moritz, von Tresckow Julia, Zhang Can, Robrecht Sandra, Gregor Michael, Juliusson Gunnar, Thornton Patrick, Staber Philipp B., Tadmor Tamar, Lindström Vesa, da Cunha-Bang Caspar, Schneider Christof, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 388(19):1739–1754.
 67. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, Tresckow J von, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin M-D, Cunha-Bang C da, Schneider C, et al. (2024) First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 25(6):744–759.
 68. Fürstenau M, Ritgen M, Robrecht S, Von Tresckow J, Zhang C, Schilhabel A, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin M-D, Da Cunha-Bang C, et al. (2023) First-Line Venetoclax Combinations in Fit Patients with CLL: 4-Year Follow-up and NGS-Based MRD Analysis from the Phase 3 GAIA/CLL13 Trial. *Blood* 142(Supplement 1):635–635.
 69. Fürstenau M, Thus Y, Robrecht S, Mellink C, Van Der Kevie-Kersemaekers A-M, Dubois JMN, Von Tresckow J, Patz M, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Levin M-D, Da Cunha-Bang C, Schneider C, et al. (2022) High Karyotypic Complexity and Translocations Are Adverse Prognostic Features in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia without TP53 Aberrations Treated with Venetoclax-Based Time-Limited Combinations. *Blood* 140(Supplement 1):842–845.

70. (2024) Correction to Lancet Oncol 2024; 25: 744–59. *The Lancet Oncology* 25(7):e284.
71. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li J-Y, Offner F, Moreno C, Zhou C, et al. (2022) Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances* 6(11):3440–3450.
72. Burger J, Barr P, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, Patten PEM, Grosicki S, McCarthy H, Offner F, Szafer-Glusman E, Zhou C, Szoke A, Neumayr L, Dean JP, et al. (2024) CLL-076 Final Analysis of the RESONATE-2 Study: up to 10 Years of Follow-Up of First-Line Ibrutinib Treatment in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S342–S343.
73. Burger JA, Barr PM, Robak T Prof, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, Patten PE, Grosicki S, McCarthy H Dr, Offner F, Szafer Glusman E, Zhou C, Szoke A, Neumayr L, Dean JP, et al. (2025) Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood* 2024028205.
74. Tedeschi A, Barr PM, Robak T. (2015) Results from the international, randomized phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (resonate-2TM). *Blood* (126):495.
75. Woyach JA, Barr PM, Kipps TJ, Barrientos JC, Ahn IE, Ghia P, Girardi V, Hsu E, Jermain M, Burger JA. (2023) Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. *Cancers* 15(507):.
76. Allan J. N., Wierda W. G., Siddiqi T. et al. (2021) S147 Primary analysis of the fixed-duration cohort from phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *HemaSphere* 5(S2):27–28.
77. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, Barr PM, Camburn AE, Tedeschi A, Badoux XC, Jacobs R, Kuss BJ, Trentin L, Zhou C, Szoke A, et al. (2022) Abstract CT028: Fixed-duration (FD) ibrutinib (Ibr) + venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in patients (pts) with high-risk features: phase 2 CAPTIVATE study. *Cancer Research* 82(12_Supplement):CT028–CT028.
78. Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Kuss BJ, Badoux XC, Barrientos JC, Tedeschi A, Opat S, Flinn IW, Gonzalez Barca E, Jacobs R, Szafer-Glusman E, Zhou C, Szoke A, Wierda WG, et al. (2022) Treatment Outcomes after Undetectable MRD with First-Line Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven): Fixed Duration Treatment (Placebo) Versus Continued Ibr with up to 5 Years Median Follow-up in the CAPTIVATE Study. *Blood* 140(Supplement 1):224–227.
79. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, Barr PM, Elinder Camburn A, Tedeschi A, Badoux XC, Jacobs R, Kuss BJ, Trentin L, Zhou C, Szoke A, et al. (2023) Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research* 29(14):2593–2601.
80. Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, Allan JN, Ghia P, Vallisa D, Jacobs R, O'Brien S, Grigg AP, Walker P, Zhou C, Ninomoto J, Krigsfeld G, Tam CS. (2022) Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. *Clinical Cancer Research* 28(20):4385–4391.
81. Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Wierda WG, Tam CSL, Moreno CD, Tedeschi A, Szafer-Glusman E, Zhou C, Abbazio C, Dean JP, Szoke A, Ghia P. (2023) Fixed-duration ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 4-y follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO* 41(16_suppl):7535–7535.
82. Barrientos J. C., Barr P.M., Mato A. R. et al. (2022) PB1878 Cross-trial analysis of fixed-duration ibrutinib (I) plus venetoclax (V) vs fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL). *HemaSphere* 6(S3):3275–3276.
83. Croner L. J., Allan J. N., Jain N. et al. (2022) P670 Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in relapsing chronic lymphocytic leukemia (CLL) after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib (I) plus venetoclax. *HemaSphere* 6:1090–1091.
84. EUCTR2016-002293-12-ES. Phase 2 Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002293-12/results> (26.6.2025).
85. Ghia P., Tam C., Siddiqi T. et al. (2018) S806 Ibrutinib lead-in followed by venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia; phase 2 captivate early safety and efficacy results. *HemaSphere* 2(S1):351.
86. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss B, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, et al. (2021) Fixed-duration (FD) first-line treatment (tx) with ibrutinib (I) plus venetoclax (V) for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Primary analysis of the FD cohort of the phase 2 captivate study. *JCO* 39(15_suppl):7501–7501.
87. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Kuss BJ, Opat S, Flinn IW, Badoux XC, Tedeschi A, Gonzalez-Barca E, Pagel JM, Jacobs R, Barrientos J, Szafer-Glusman E, Zhou C, et al. (2021) First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-

- Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study. *Blood* 138(Supplement 1):68–68.
88. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, Hunter Z, Zhou C, Szoke A, Dean JP, Tam CS. (2023) Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. *Blood* 142(Supplement 1):633–633.
 89. Ghia P., Allan J., Siddiqi T. et al. (2023) P617 Fixed-duration (FD) ibrutinib + venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 4-Y follow-up from FD cohort of phase 2 CAPTIVATE study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386446/paolo.ghia.fixed-duration.28fd29.ibrutinib.2B.venetoclax.for.first-line.treatment.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (2.7.2025).
 90. Ghia P., Wierda, W.G.; Barr, P.M. et al. (2025) S156 Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 captivate study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4159233/paolo.ghia.final.analysis.of.fixed-duration.ibrutinib.2B.venetoclax.for.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (2.7.2025).
 91. Ghia P, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Jacobs R, Badoux XCA, Trentin L, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De La Serna Torroba J, Szafer-Glusman E, et al. (2025) Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO* 43(16_suppl):7036–7036.
 92. Jacobs R., William W., Barr P.M. et al. (2024) P675 Outcomes in high-risk subgroups after fixed-duration ibrutinib+venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: up to 5.5 years of follow-up in the phase 2 CAPTIVATE study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420739/ryan.jacobs.outcomes.in.high-risk.subgroups.after.fixed-duration.ibrutinib.2B.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (2.7.2025).
 93. Moreno, C.; Wierda, W.G.; Barr, P.M. et al. (2022) P669 Fixed-duration (FD) ibrutinib + venetoclax for first-line of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 3-year follow-up from phase 2 CAPTIVATE study FD cohort. *HemaSphere* 6:1088–1089.
 94. Moreno C, Solman IG, Tam CS, Grigg A, Scarfò L, Kipps TJ, Srinivasan S, Mali RS, Zhou C, Dean JP, Szafer-Glusman E, Choi M. (2023) Immune restoration with ibrutinib plus venetoclax in first-line chronic lymphocytic leukemia: the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood Advances* 7(18):5294–5303.
 95. NA. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: 1-Year Disease-Free Survival Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 19(1_suppl 4):14–15.
 96. NCT02910583 (2016). Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma (CLL / SLL) (Captivate). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910583?term=CAPTIVATE%20OR%20GLOW&aggFilters=results:with&rank=10> (2.7.2025).
 97. Siddiqi T; Tam CS; Allan JN et al. (2020) S158 First-line ibrutinib (IBR) + venetoclax (VEN) for patients (PTS) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): efficacy and safety results from captivate MRD cohort. *HemaSphere* (4):32–33.
 98. Siddiqi T, Tam CS, Wierda WG, Ghia P, Kipps TJ, Tedeschi A, Gonzalez-Barca E, Szafer-Glusman E, Zhou C, Neumayr LD, Allan JN. (2023) Abstract CT166: Similar outcomes regardless of post-randomization treatment with ibrutinib or ibrutinib + venetoclax in the phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib + venetoclax in CLL. *Cancer Research* 83(8_Supplement):CT166–CT166.
 99. Solman I., Mali R.S., Scarfo L. et al. (2022) S144 Immune restoration and synergistic activity with first-line (1L) ibrutinib (IBR) plus venetoclax (VEN): translational analyses of CAPTIVATE patients with CLL. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/357008/isabelle.solman.immune.restoration.and.synergistic.activity.with.first-line.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3DCAPTIVATE> (2.7.2025).
 100. Tam CS, Siddiqi T, Allan JN, Kipps TJ, Flinn IW, Kuss BJ, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Jacobs R, Badoux XC, Ghia P, Sukbuntherng J, Salem AH, Russell K, et al. (2019) Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Results from the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 134(Supplement_1):35–35.
 101. Tam CSL; Allan JN; Siddiqi T et al. (2021) Captivate primary analysis of first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL). *Hematological Oncology* 39:66–68.
 102. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, et al. (2022) Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 139(22):3278–3289.

103. Wierda WG, Siddiqi T, Flinn I, Badoux XC, Kipps TJ, Allan JN, Tedeschi A, Pagel JM, Kuss BJ, González Barca E, Ghia P, Eckert K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, et al. (2018) Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). *JCO* 36(15_suppl):7502–7502.
104. Wierda WG, Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn IW, Zhou C, et al. (2020) Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 136(Supplement 1):16–17.
105. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, et al. (2021) Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *JCO* 39(34):3853–3865.
106. Wierda W; Allan JN; Siddiqi T et al. (2021) Fixed-duration (FD) first-line treatment with ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: primary analysis of the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. *Leukemia & Lymphoma* 62(sup1):S127.
107. Wierda, W.G.; Barr, P.M.; Siddiqi, T. et al. (2022) Fixed-duration (FD) ibrutinib (I) + venetoclax (V) for first-line (1L) treatment (tx) of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Three-year follow-up from the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study (abstract 7519). *Journal of Clinical Oncology* 40(16_suppl):7519.
108. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De la Serna J, Szafer-Glusman E, et al. (2024) CLL-057 Outcomes in High-Risk Subgroups After Fixed-Duration Ibrutinib (Ibr) + Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Up to 5.5 Years of Follow-Up in the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S342.
109. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney D, Elinder Camburn A, De La Serna Torroba J, Szafer-Glusman E, et al. (2024) Outcomes in high-risk subgroups after fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Up to 5.5 years of follow-up in the phase 2 CAPTIVATE study. *JCO* 42(16_suppl):7009–7009.
110. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, Kipps TJ, O'Brien SM, Badoux XC, Visentin A, Lasica M, Carney DA, Elinder Camburn A, De la Serna J, Szafer Glusman E, et al. (2024) Consistently High 5.5-Year Progression-Free Survival (PFS) Rates in Patients with and without Bulky Baseline Lymphadenopathy ≥5 Cm Are Associated with High Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD4) Rates after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) in the Phase 2 CAPTIVATE Study. *Blood* 144(Supplement 1):1869–1869.
111. Kater A.P., Owen C., Moreno C. et al. (2021) LB1902 Fixed-duration ibrutinib and venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (CLB+OBI) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): primary analysis of the phase 3 GLOW study. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/330172/arnon.p.kater.fixed-duration.ibrutinib.and.venetoclax.28i2Bv29.versus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLOW> (2.7.2025).
112. Kater Arnon P., Owen Carolyn, Moreno Carol, Follows George, Munir Talha, Levin Mark-David, Benjamini Ohad, Janssens Ann, Osterborg Anders, Robak Tadeusz, Simkovic Martin, Stevens Don, Voloshin Sergey, Vorobyev Vladimir, Ysebaert Loic, et al. (2022) Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence* 1(7):EVIDoa2200006.
113. Kater A; Hodkinson B; Moreno C et al. (2023) Genomic alterations and outcomes with fixed-duration ibrutinib + venetoclax: results from the phase 3 GLOW Study in patients with previously untreated CLL. *Leukemia & Lymphoma* 64(sup1):S172–S173.
114. Kater A, Hodkinson B, Moreno C, Munir T, Levin M-D, Niemann C, Qi K, Sinet P, Baeten K, Caces DB, Srinivasan S. (2023) CLL-584 Genomic Alterations and Outcomes With Fixed-Duration Ibrutinib + Venetoclax: Results From the Phase 3 GLOW Study in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23:S329.
115. Kater A; Hodkinson B; Moreno C et al. (2023) P620 Genetic alterations and outcomes with fixed-duration ibrutinib + venetoclax (IBR+VEN): results from the phase 3 GLOW study in patients with previously untreated CLL. EHA Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386449/arnon.p.kater.genetic.alterations.and.outcomes.with.fixed-duration.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLOW> (2.7.2025).
116. Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, et al. (2023) First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood* 142(Supplement 1):634–634.

117. Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernández-Rivas J-Á, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, et al. (2024) CLL-487 First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) vs Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-Up From the GLOW Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S356–S357.
118. Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Österborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2021) First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study. *Blood* 138(Supplement 1):70–70.
119. Munir T, Moreno C, Owen C, Follows G, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2022) CLL-106 First Prospective Data on Minimal Residual Disease Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for First-Line Treatment of CLL in Older Adult or Unfit Patients: The GLOW Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 22:S264–S265.
120. Munir, T.; Moreno, C.; Owen, C. et al. (2023) Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. *Journal of Clinical Oncology* 41(21):3689–3699.
121. Munir T; Niemann C; Moreno C. et al. (2023) Residual disease kinetics among patients treated with first-line fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab: the GLOW study. *British Journal of Haematology* 201(S1):73.
122. NCT03462719 (2018). A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462719> (2.7.2025).
123. Niemann CU, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Ysebaert L, Schuier N, Baeten K, et al. (2024) First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax Vs Chlorambucil Plus Obinutuzumab in Elderly or Comorbid Patients (Pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Glow Study 64-Month Follow-up (FU) and Adverse Event (AE)-Free Progression-Free Survival (PFS) Analysis. *Blood* 144(Supplement 1):1871–1871.
124. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, et al. (2023) Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 24(12):1423–1433.
125. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Österborg A, Robak T, Šimkovič M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, et al. (2022) Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study. *Blood* 140(Supplement 1):228–230.
126. Ossorio Prendes, S.; Gimeno, V.; Angel Hernandez Rivas, J. et al. (2024) CLL-479 6-Year Time to Next Treatment (TTNT) Extrapolation Curve for GLOW Study: First-Line Ibrutinib Plus Venetoclax (I+V) Offers Long Treatment-Free Period for Older Adult/Unfit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 24:S355–S356.
127. Ossorio Prendes, S.; Gimeno V.; Hernandez Rivas J.A. et al. (2024) P699 6-year time to next treatment (TTNT) extrapolation curve for GLOW study: first-line ibrutinib + venetoclax (I+V) offers long treatment-free period for elderly/unfit CLL patients. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420763/santiago.ossorio.prendes.6-year.time.to.next.treatment.28ttnt29.extrapolation.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DGLOW> (2.7.2025).
128. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, et al. (2020) 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* 34(3):787–798.
129. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, et al. (2018) Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 379(26):2517–2528.
130. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, et al. (2020) 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. *The Lancet Oncology* 21(9):1188–1200.
131. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, et al. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23):2225–2236.

132. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, Misleh J, Kingsley EC, Yimer HA, Freeman B, Rao SS, Chaudhry A, Tumula PK, Gandhi MD, Manda S, et al. (2023) Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *The Lancet Haematology* 10(1):e35–e45.
133. Shadman M, Burke JM, Cultrera J, Yimer HA, Zafar SF, Misleh J, Rao SS, Farber CM, Cohen AC, Yao H, Idoine A, An Q, Flinn IW, Sharman JP. (2025) Zanubrutinib is well tolerated and effective in CLL/SLL patients intolerant of ibrutinib/acalabrutinib: Updated results. *Blood Advances* bloodadvances.2024015493.
134. FDA. (2023) Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.7.2025).
135. EMA. (2020) Ibrutinib EPITT nr 19569. Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020_pl.pdf (26.10.2022).
136. Janssen-Cilag Polska. (2022) Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Imbruvica (ibrutinib): Nowe środki minimalizacji ryzyka, w tym zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych. Dostęp: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/printpdf/7290> (7.8.2025).
137. FDA. (2017) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (30.7.2025).
138. FDA. (2022) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (7.12.2022).
139. URPL (2021). Venclyxto (wenetoklaks) tabletki powlekane: zaktualizowane zalecenia dotyczące zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/sites/default/files/Venclyxto%20DHCP%2010.06.2021.pdf> (7.12.2022).
140. EMA (2022). Nowa treść informacji o produkcie - fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń (obinutuzumab - EPITT nr 19711). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-february-2022_pl.pdf (7.12.2022).
141. FDA. (2021) Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (7.12.2022).
142. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (12.1.2023).
143. ChPL Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161803/anx_161803_pl.pdf (12.6.2025).
144. ChPL Calquence (akalabrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf (30.7.2025).
145. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (30.7.2025).
146. ChPL Gazyvaro (obinutuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf (30.7.2025).
147. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (30.7.2025).
148. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131(25):2745–2760.
149. EMA. (2017) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
150. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Sukbuntherng J, et al. (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 369(1):32–42.
151. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, et al. (2022) Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 388(4):319–332.
152. Alexander W. (2018) CLL11 Study: 5-Year Results Confirm Obinutuzumab plus Chemotherapy as Front-Line Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp:

<https://oncpracticemanagement.com/issues/2018/august-2018-vol-8-no-8/625-cll11-study-5-year-results-confirm-obinutuzumab-plus-chemotherapy-as-front-line-therapy-for-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia>.

153. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kazmierczak M, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Shadman M, Ferrajoli A, Ganly PS, et al. (2022) Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 41(5):1035–1045.

Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	18
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego od Zamawiającego (przeszukanie 2).....	18
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 3).....	19
Tabela 5.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	26
Tabela 6.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2).....	30
Tabela 7.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3).....	32
Tabela 8.	Skrócona charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu SEQUOIA	37
Tabela 9.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB2.....	38
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	40
Tabela 11.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA	41
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	43
Tabela 13.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA	44
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	46
Tabela 15.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	46
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	47
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	48
Tabela 18.	Czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	49
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	50
Tabela 20.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	51
Tabela 21.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	51
Tabela 22.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA	53
Tabela 23.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA.....	53
Tabela 24.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczzonej bez del17p w badaniu SEQUOIA	54
Tabela 25.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczzonej bez del17p w badaniu SEQUOIA	55
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA.....	57
Tabela 27.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA	58

Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA	60
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA	62
Tabela 30.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA	63
Tabela 31.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji uprzednio nieleczonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA	64
Tabela 32.	Skuteczność leczenia ZAN w badaniu RWD Luo 2025 [36]	65
Tabela 33.	Bezpieczeństwo leczenia ZAN w badaniu RWD Luo 2025 - AE ogółem i szczegółowe występujące u ≥ 2 pacjentów [36]	66
		67
		67
		68
		69
		70
		71
		72
		72
		73
		74
		74
		75
		75
Tabela 47.	Zestawienie jakościowe ZAN vs IBR w zakresie PFS i OS	77
Tabela 48.	Zestawienie jakościowe ZAN vs AKA w zakresie PFS i OS	78
Tabela 49.	Zestawienie jakościowe ZAN vs VEN+OBI w zakresie PFS i OS	79
Tabela 50.	Zestawienie jakościowe ZAN vs VEN+IBR w zakresie PFS i OS	81
Tabela 51.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (RESONATE-2) – bezpieczeństwo	83
Tabela 52.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs IBR (ALLIANCE) - bezpieczeństwo	83
Tabela 53.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs AKA (ELEVATE-TN) – bezpieczeństwo	84
Tabela 54.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (GAIA) – bezpieczeństwo	86
Tabela 55.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+OBI (CLL14) – bezpieczeństwo	87
Tabela 56.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (GLOW) – bezpieczeństwo	89
Tabela 57.	Zestawienie jakościowe ZAN (SEQUOIA) vs VEN+IBR (CAPTIVATE) – bezpieczeństwo	89
Tabela 58.	Charakterystyka opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej	92
Tabela 59.	Zdarzenia niepożądane u pacjentów z nietolerancją IBR i/lub AKA leczonych ZAN [133]	97
Tabela 60.	Podsumowanie AE u pacjentów leczonych ZAN w badaniu BGB-3111-215 [133]	99
Tabela 61.	Wyniki skuteczności leczenia ZAN w ocenie badacza – BGB-3111-215 [133]	101

Tabela 62.	Działania niepożądane według kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 3.12.2025 r.)	104
Tabela 63.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów	105
Tabela 64.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)	134
Tabela 65.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)	134
Tabela 66.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)	135
Tabela 67.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej (przeszukanie 1)	135
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE i Embase, przez Embase – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)	136
Tabela 69.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)	136
Tabela 70.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)	136
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)	137
Tabela 72.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)	138
Tabela 73.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)	139
Tabela 74.	Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej (przeszukanie 3)	139
Tabela 75.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	146
Tabela 76.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	149
Tabela 77.	Ocena wiarygodności badania Luo 2025 wg skali NICE	151
		151
		152
		153
		155
		156
		156
		159
		160
		160
		162
		164
		167
		170
		173
		175
Tabela 93.	Podsumowanie informacji o odnalezionych badaniach dla populacji uprzednio nieleczzonej CLL	200

Tabela 94.	Metodyka odnalezionych badań w populacji uprzednio nieleczzonej CLL	201
Tabela 95.	Kryteria włączenia i wykluczenia w odnalezionych badaniach w populacji uprzednio nieleczzonej CLL.....	201
Tabela 96.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odnalezionych badaniach w populacji uprzednio nieleczzonej CLL.....	204
Tabela 97.	Opis procedury przypisania pacjentów do podgrup w odnalezionych badaniach	204
Tabela 98.	Opis schematu leczenia dla poszczególnych interwencji w odnalezionych badaniach	205
Tabela 99.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GAIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	206
Tabela 100.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FLAIR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	208
Tabela 101.	Definicje punktów końcowych.....	212
Tabela 102.	Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Shadman 2025 [133]	213
Tabela 103.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)	215
Tabela 104.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego od Zamawiającego (przeszukanie 2).....	224
Tabela 105.	Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 3).....	227
Tabela 106.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	231
Tabela 107.	Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	234
Tabela 108.	Formularz oceny badań nierandomizowanych wg NICE	239
Tabela 109.	Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych	239
Tabela 110.	Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych	241
Tabela 111.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	241
Tabela 112.	Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem	241
Tabela 113.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	242

SPIS WYRESÓW

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji (IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]	42
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]	42
Wykres 3.	Przeżycie wolne od progresji (wg IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]	45
Wykres 4.	Przeżycie wolne od progresji (wg IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31]	45
Wykres 5.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (wg IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31]	47
Wykres 6.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	48
Wykres 7.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IRC) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	50
Wykres 8.	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (IA) w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	51
Wykres 9.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	52
Wykres 10.	Przeżycie całkowite w populacji uprzednio nieleczzonej CLL z del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	53
		183

	183
	184
	184
	185
	185
	186
	186
	187
	187
	188
	188
	189
	189
	190
	190
	191
	192
	193
	193
	194
	194
	195
	195
	196
	196

[REDACTED]	197
[REDACTED]	197
[REDACTED]	198
[REDACTED]	198
[REDACTED]	199
[REDACTED]	199
[REDACTED]	200

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań dla interwencji zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1).....	28
Rysunek 2. Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2).....	31
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dla komparatorów zgodnie z PRISMA (przeszukanie 3).....	34
Rysunek 4. Schemat badania SEQUOIA	36
Rysunek 5. Schemat leczenia w badaniu SEQUOIA.....	38
Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji (IRC) w podgrupach w populacji uprzednio nieleczonej CLL bez del17p w badaniu SEQUOIA [31].....	43
Rysunek 7. Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych w populacji uprzednio nieleczonej bez del17p w badaniu SEQUOIA [16]	55
Rysunek 8. Nawrót i zmiana stopnia nasilenia AE związanych z nietolerancją IBR podczas terapii ZAN u pacjentów z CLL/SLL – wynik badania BGB-3111-215 [133].....	98
Rysunek 9. Nawrót i zmiana stopnia nasilenia AE związanych z nietolerancją AKA podczas terapii ZAN u pacjentów z CLL/SLL – wyniki badania BGB-3111-215 [133].....	99
Rysunek 10. Odpowiedź na leczenie oraz czas leczenia u pacjentów z CLL/SLL z nietolerancją na IBR i AKA leczonych ZAN [133]	102
[REDACTED]	155

Aneks A. Dodatkowe informacje

A.1. Strategia wyszukiwania badań

A.1.1. Przeszukanie dla interwencji (ZAN) – (przeszukanie 1)

Tabela 64.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	[Redacted]	[Redacted]
2.	[Redacted]	[Redacted]
3.	[Redacted]	[Redacted]
4.	[Redacted]	[Redacted]
5.	[Redacted]	[Redacted]
6.	[Redacted]	[Redacted]
7.	[Redacted]	[Redacted]
8.	[Redacted]	[Redacted]
9.	[Redacted]	[Redacted]
10.	[Redacted]	[Redacted]
11.	[Redacted]	[Redacted]
12.	[Redacted]	[Redacted]
13.	[Redacted]	[Redacted]
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 65.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	[Redacted]	[Redacted]
2.	[Redacted]	[Redacted]
3.	[Redacted]	[Redacted]
4.	[Redacted]	[Redacted]
5.	[Redacted]	[Redacted]
6.	[Redacted]	[Redacted]
7.	[Redacted]	[Redacted]
8.	[Redacted]	[Redacted]
9.	[Redacted]	[Redacted]
10.	[Redacted]	[Redacted]
11.	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
12.		
13.		
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 66.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 67.
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej (przeszukanie 1)

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Pozycje włączone (wyniki wyszukiwania)	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Hematology Association (EHA) (https://library.ehaweb.org/)	Zanubrutinib AND CLL	2 (54)	30.07.2025
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://asco.org/)	Zanubrutinib + CLL in abstracts, posters, videos&slides	2 (41)	30.07.2025
European Society of Medical Oncology (ESMO) (https://oncologypro.esmo.org/)	Zanubrutinib AND CLL	0 (3)	30.07.2025
American Society of Hematology (ASH) (https://ashpublications.org/)	Zanubrutinib AND CLL	1 (336)	30.07.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
FDA (https://www.fda.gov/)	przeszukanie ręczne	1 (ND)	30.07.2025
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	1 (ND)	30.07.2025
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)	(zanubrutinib OR BGB-3111) AND CLL studies with results	0 (4)	30.07.2025
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	(zanubrutinib OR BGB-3111) AND CLL studies with results	0 (1)	30.07.2025
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	ND	3 (ND)	ND

ND – nie dotyczy

A.1.2. Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego (przeszukanie 2) [dane poufne]

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE i Embase, przez Embase – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 69.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 70.
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego dla komparatorów (przeszukanie 2)

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Pozycje włączone (wyniki wyszukiwania)	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Hematology Association (EHA) (https://library.ehaweb.org/)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL	2 (204)	30.07.2025

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Pozycje włączone (wyniki wyszukiwania)	Data ostatniego przeszukania
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://asco.org/)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL in abstracts, posters, videos&slides	0 (93)	30.07.2025
European Society of Medical Oncology (ESMO) (https://oncologypro.esmo.org/)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL	0 (80)	30.07.2025
American Society of Hematology (ASH) (https://ashpublications.org/)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL	1 (137)	30.07.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL	0 (72)	30.07.2025
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	(ibrutinib OR acalabrutinib OR (venetoclax AND obinutuzumab)) AND CLL	0 (23)	30.07.2025

W ramach przeszukania dodatkowych źródeł informacji medycznej dla przeszukania 2, analizowano wyłącznie publikacje opublikowane po 01.07.2022 r.

A.1.3. Przeszukanie dla komparatorów (VEN+IBR) – (przeszukanie 3)

Tabela 71.
Wyniki wyszukiwanie w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.		409 558
2.		869 228
3.		1 877 243
4.		36 567
5.		19 672
6.		19 813
7.		39 422
8.		4 265
9.		2 140
10.		4 266
11.		4 421
12.		1 513
13.		4 981
14.		4 409
15.		2 192
16.		4 411
17.		4 415
18.		4 417

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
19.	[REDACTED]	607
20.	[REDACTED]	36
21.	[REDACTED]	607
22.	[REDACTED]	468
23.	[REDACTED]	2 240 621
24.	[REDACTED]	56
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 72.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	[REDACTED]	567 984
2.	[REDACTED]	126 803
3.	[REDACTED]	2 334 517
4.	[REDACTED]	42 372
5.	[REDACTED]	37 769
6.	[REDACTED]	294
7.	[REDACTED]	52 606
8.	[REDACTED]	14 851
9.	[REDACTED]	14 854
10.	[REDACTED]	1 711
11.	[REDACTED]	3 871
12.	[REDACTED]	16 001
13.	[REDACTED]	15 012
14.	[REDACTED]	389
15.	[REDACTED]	555
16.	[REDACTED]	15 135
17.	[REDACTED]	3 407
18.	[REDACTED]	157
19.	[REDACTED]	3 407
20.	[REDACTED]	2 274
21.	[REDACTED]	3 755 925
22.	[REDACTED]	673
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 73.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – przeszukanie dla komparatora (przeszukanie 3)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.		19 295
2.		3 336
3.		206 754
4.		2 291
5.		2 046
6.		799
7.		2 694
8.		834
9.		34
10.		61
11.		189
12.		860
13.		951
14.		42
15.		35
16.		954
17.		211
18.		48
19.		211
20.		177
21.		175
Data przeszukania: 25.08.2025 r.		

Tabela 74.
Wyniki przeszukania innych źródeł informacji medycznej (przeszukanie 3)

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Pozycje włączone (wyniki wyszukiwania)	Data ostatniego przeszukania
Towarzystwa naukowe			
European Hematology Association (EHA) (https://library.ehaweb.org/)	Venetoclax AND ibrutinib AND CLL	7 (28)	30.07.2025
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://asco.org/)	Venetoclax + ibrutinib + CLL in abstracts, posters, videos&slides	0 (52)	30.07.2025
European Society of Medical Oncology (ESMO) (https://oncologypro.esmo.org/)	Venetoclax AND ibrutinib AND CLL	0 (85)	30.07.2025
American Society of Hematology (ASH) (https://ashpublications.org/)	Venetoclax AND ibrutinib AND CLL	3 (289)	30.07.2025
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/)	Venetoclax AND ibrutinib AND CLL, studies with results	1 (6)	30.07.2025
Clinical Trials Register EU (https://www.clinicaltrialsregister.eu)	Venetoclax AND ibrutinib AND CLL, studies with results	0 (7)	30.07.2025

A.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań dla zanubrutynibu

A.2.1. Charakterystyka badania randomizowanego

SEQUOIA			
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZAN w uprzednio nieleczonej CLL z przeciwwskazaniami do FCR, w tym w porównaniu do BEND + RTX u pacjentów bez del17p (kohorta 1) oraz u pacjentów z del17p (kohorta 2)			
Kryteria włączenia			
1) brak kwalifikacji się do leczenia FCR, definiowany jako wiek ≥ 65 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi z obecnością co najmniej jednego dodatkowego czynnika spośród: ClRS ≥ 6 , klirens kreatyniny < 70 mL/min, ciężka infekcja (wymagająca hospitalizacji i/lub dożylniej antybiotykoterapii) lub nawracająca infekcja (≥ 3 infekcje wymagające co najmniej doustnej antybiotykoterapii) w ciągu ostatnich 2 lat; 2) potwierdzone rozpoznanie anty-CD20-pozytywnej CLL/SLL w oparciu o kryteria iwCLL; 3) co najmniej jedna zmiana mierzalna w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego (≥ 1 węzeł chłonny o najdłuższej średnicy > 1.5 cm i mierzalny w 2 prostopadłych średnicach); 4) obecność co najmniej jednego wskazania do leczenia CLL wg iwCLL (postępująca niewydolność szpiku; masywna, postępująca lub objawowa splenomegalia i/lub limfadenopatia; postępująca limfocytoza, objawy ogólnoustrojowe związane z chorobą – nieintencjonalna utrata masy ciała $\geq 10\%$, znaczące zmęczenie, gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. lub poty nocne przez > 1 mies. bez oznak innych oznak infekcji); 5) stan sprawności ogólnej wg ECOG ≤ 2 ; 6) odpowiednie funkcjonowanie wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szpiku kostnego – $\geq 750/\text{mm}^3$; płytki krwi $\geq 75\,000/\text{mm}^3$, za wyj. pacjentów z zajęciem szpiku kostnego – $\geq 50\,000/\text{mm}^3$, klirens kreatyniny ≥ 30 mL/min, AspAT i AlAT ≤ 2.5 GGN; bilirubina całkowita < 3.0 GGN, za wyj. pacjentów z zespołem Gilberta); 7) wynik FISH na obecność del17p; 8) spodziewane przeżycie ≥ 6 mies.; 9) stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w określonym protokole czasu trwania przez mężczyzn i kobiety w wieku rozrodczym; 10) możliwość wyrażenia świadomej zgody i rozumienia wymagań związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym			
Kryteria wykluczenia			
1) uprzednie leczenie systemowe CLL/SLL (inne niż jeden przerwany schemat leczenia, trwający krócej niż 2 tyg. na > 4 tyg. przed randomizacją); 2) konieczność ciągłego leczenia kortykosteroidami; 3) białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera w wywiadzie lub podejrzenie; 4) klinicznie istotna choroba układu krążenia (zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. przed skringiem; niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 mies. przed skringiem; zastoinowa niewydolność serca klasy III/IV wg NYHA; klinicznie istotne arytmie w wywiadzie; QTcF > 480 ms na podstawie wzoru Fridericia; blok przedsionkowo-komorowy III/III stopnia – typu Mobitz II, bez wszczepionego na stałe rozrusznika serca; niekontrolowane nadciśnienie, na co wskazują co najmniej 2 kolejne pomiary ciśnienia krwi, wykazujące skurczowe ciśnienie krwi > 170 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie krwi > 105 mm Hg podczas skringu); 5) nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 3 lat (za wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, raka in situ szyjki macicy lub piersi lub zlokalizowanego raka prostaty w skali Gleasona 6); 6) ciężkie skazy krwotoczne w wywiadzie (tj. hemofilia A, hemofilia B, choroba von Willebranda lub historia samoistnych krwawień wymagających transfuzji krwi lub innej interwencji medycznej); 7) udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 8) ciężka lub wyniszczająca choroba płuc; 9) niezdolność do połykania kapsulek lub choroba znacząco wpływająca na funkcjonowanie przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka lub jelita cienkiego, zabieg bariatryczny, objawowe zapalenie jelit, częściowa lub całkowita niedrożność jelit); 10) aktywna infekcja grzybicza, bakteryjna i/lub wirusowa, wymagająca terapii systemowej; 11) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę/chłoniaka; 12) uwarunkowania medyczne, które w opinii badacza uczynią podawanie leku niebezpiecznym lub zaciemnią interpretację profilu toksyczności lub zdarzeń niepożądanych; 13) rozpoznane zakażenie HIV lub stan serologiczny wskazujący na czynne zakażenie WZW typu B lub C (obecność HBsAg lub HBcAb lub przeciwciał HCV); 14) poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. od podania pierwszej dawki badanego leku; 15) ciąża lub kamienie piersi; 16) szczepienie żywą szczepionką w ciągu 35 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 17) trwające uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; 18) nadwrażliwość na ZAN, BEND lub RTX (jeśli dotyczy) lub na którykolwiek składnik ww. leków; 19) konieczność ciągłego leczenia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A; 20) jednoczesny udział w innym terapeutycznym badaniu klinicznym; 21) czynna i/lub trwająca anemia autoimmunologiczna i/lub małopłytkowość autoimmunologiczna			
POPULACJA	Kohorta 1 (BRAK del17p)		Kohorta 2 (Z del17p)
	ZAN	BEND+RTX	ZAN
Liczebność grupy, N	241	238	111
Płeć męska, n (%)	154 (64)	144 (61)	79 (71)
Wiek pacjentów w latach, n (%)	Mediana [IQR]	70 [66–74]	70 [66–74]
	< 65 r.ż.	45 (19)	16 (14)

SEQUOIA				
	≥65 r.ż.	196 (81)	192 (81)	95 (86)
	Biała	221 (92)	206 (87)	0 (0)
Rasa lub etniczność, n (%)	Afroamerykańska	4 (2)	4 (2)	0 (0)
	Azjatycka/Pacyficzna	5 (2)	9 (4)	1 (1)
	Brak danych	11 (5)	20 (8)	14 (13)
	Ameryka Pn.	34 (14)	28 (12)	12 (11)
Region geograficzny, n (%)	Europa	174 (72)	172 (72)	52 (47)
	Azja i Pacyfika	33 (14)	38 (16)	47 (42)
	Brak danych	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Mediana czasu od wstępnej diagnozy w mies. [IQR]	31,28 [8,9–66,6]	28,67 [7,4–54,1]	21,39 [6,4–54,8]
Stan sprawności ogólnej wg ECOG, n (%)	0	110 (46)	101 (42)	44 (40)
	1	116 (48)	117 (49)	53 (48)
	2	15 (6)	20 (8)	14 (13)
Typ nowotworu, n (%)	CLL	221 (92)	218 (92)	100 (90)
	SLL	20 (8)	20 (8)	11 (10)
Stopień zaawansowania klinicznego wg Binet, n (%)	A/B	171 (71)	168 (71)	72 (65)
	C	70 (29)	70 (29)	39 (35)
	Choroba węzłowa ≥5 cm, n (%)	69 (29)	73 (31)	44 (40)
	Wyściowa cytopenia, n (%)	102 (42)	109 (46)	61 (55)
	Poziom β2-mikroglobuliny w surowicy >3,5 mg/l, n/N (%)	135/245 (58)	131/229 (57)	78/101 (77)
	Niezmutowany gen IGHV, n/N (%)	125/234 (53)	121/231 (52)	67/103 (60)
	Del17p, n/N (%)	2/241 (1)*	0/238 (0)	110/111 (99)*
	Del 11q, n/N (%)	43/241 (18)	46/238 (19)	37/111 (33)
	Del 13q, n/N (%)	136/241 (56)	129/238 (54)	74/111 (67)
	Trisomia 12, n/N (%)	45/241 (19)	49/238 (21)	20/111 (18)
	mTP53, n/N (%)	15/232 (6)	13/223 (6)	47/109 (43)
	Brak nieprawidłowości w FISH, n/N (%)	56/241 (23)	59/238 (25)	0/111 (0)
SCHEMAT BADANIA				
Układ badania	• Kohorta 1 (bez del17p): RCT w układzie równoległym 1:1 • Kohorta 2 (z del17p): badanie jednoramienne			
Schemat leczenia w grupie badanej	Kohorta 1 i 2 (bez/z del17p): • ZAN w dawce 160 mg, doustnie, 2 x dzień w 28-dniowych cyklach aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności (dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych)			
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	Kohorta 1 (bez del17p): • BEND w dawce 90 mg/m² p.c., dożylnie, w dniach 1–2 każdego cyklu; łącznie 6 cykli po 28 dni • RTX w dawce 375 mg/m² p.c., dzień przed lub w dniu rozpoczęcia 1. cyklu oraz 500 mg/m² p.c. w dniu 1, cykli 2–6; łącznie 6 cykli po 28 dni (dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych)			
Okres interwencji	Kohorta 1 (bez del17p): Analiza I (analiza główna) (cut-off: 7 maja 2021) Mediana czasu ekspozycji na leczenie [IQR]: • ZAN: 26,1 [23,4–29,4] mies. • BEND: 5,5 [5,5–5,8] mies. • RTX: 5,6 [5,5–5,9] mies. Analiza IV (cut-off: 30 kwietnia 2024) Mediana czasu ekspozycji na leczenie [IQR]: • ZAN: 60,5 [0,5–77,9] mies. • BEND: 5,5 [bd] mies. • RTX: 5,6 [bd] mies.			

SEQUOIA

	Kohorta 2 (z del17p): Analiza I (cut-off: 7 maja 2021) Mediana czasu ekspozycji na leczenie (IQR): • ZAN: 30,0 [27,0–32,5] mies.
	Kohorta 1 (bez del17p): • Analiza I (analiza główna) (cut-off: 7 maja 2021): Mediana [IQR] dla analizy dla skuteczności: 26,2 [23,7–29,6] mies.[†]; Mediana [IQR] dla analizy bezpieczeństwa: 26,4 [24,2–29,5] mies. dla ZAN, 25,9 [23,4–29,6] mies. dla BEND+RTX • Analiza II (cut-off: 7 marca 2022): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 33,5 mies. • Analiza III (cut-off: 31 października 2022): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 43,7 (0-60) mies. • Analiza IV (cut-off: 30 kwietnia 2024): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 61,2 (0-78,0) mies.
Okres obserwacji	Kohorta 2 (z del17p): • Analiza I (cut-off: 19 kwietnia 2019): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 7,0 (2,9–14,5) mies. • Analiza II (cut-off: 15 kwietnia 2020): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 18,2 (5,0–26,3) mies. • Analiza III (analiza główna) (cut-off: 7 maja 2021): Mediana [IQR] dla analizy skuteczności 30,5 [27,6–33,1] mies., Mediana [IQR] dla analizy bezpieczeństwa: 30,0 [27,0–32,5] mies. • Analiza IV (cut-off: 31 października 2022): Mediana okresu obserwacji: 47,9 mies. • Analiza V (cut-off: 30 kwietnia 2024): Mediana (zakres) okresu obserwacji: 65,8 (5-75) mies.
Kointerwencje	• Systemowe leki przeciwbakteryjne (K1 – ZAN: 70%, BEND+RTX: 75%, K2 – ZAN: 75%) • Szczepionki (K1 – ZAN: 31%, BEND+RTX: 3,5%, K2 – ZAN: 31%) • Analgetyki^a (K1 – ZAN: 41%, BEND+RTX: 85%, K2 – ZAN: 54%) • Leki przeciw dnie moczanowej (K1 – ZAN: 47,5%, BEND+RTX: 64%, K2 – ZAN: 41%) • Kortykosterydy^c (K1 – ZAN: 20%, BEND+RTX: 83%) • Leki przeciwhistaminowe^c (K1 – ZAN: 19%, BEND+RTX: 83%) • Leki przeciwwirusowe (K1 – ZAN: 35%, BEND+RTX: 63%, K2 – ZAN: 31%) • Leki immunostymulujące (K1 – ZAN: 11%, BEND+RTX: 58%) • Preparaty krwiozastępcze i produkty do perfuzji (K1 – ZAN: 17%, BEND+RTX: 37%) • Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom (K1 – ZAN: 11%, BEND+RTX: 84%) • Leki oddziałujące na system renina-angiotensyna (K2 – ZAN: 47%) • Leki przeciwzakrzepowe (K2 – ZAN: 39%) • Leki przeciw chorobom związanym z nadkwasotą (K2 – ZAN: 34%) • Środki modyfikujące lipidy (K2 – ZAN: 30%)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	• Kohorta 1 (bez del17p): IIA • Kohorta 2 (z del17p): IID
Testowana hipoteza	• Kohorta 1 (bez del17p): <i>superiority</i> • Kohorta 2 (z del17p): nie dotyczy
Randomizacja	Kohorta 1 (bez del17p): • Randomizacja metodą sekwencyjnych, permutowanych bloków (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją ze względu na wiek (<65 lat vs ≥65 lat), stopień zaawansowania klinicznego w skali Binet (A/B vs C); statusIGHV (zmutowany vs niezmutowany) oraz region geograficzny (Ameryka Pn. vs Europa vs Azja/region Pacyfiku) i za pośrednictwem centralnego systemu interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, <i>interactive web response system</i>) Kohorta 2 (z del17p): • Nie dotyczy
Ukrycie kodu alokacji	Kohorta 1 (bez del17p): • Centralny system interaktywnej odpowiedzi internetowej (IWRS, <i>interactive web response system</i>) Kohorta 2 (z del17p): • Nie dotyczy

SEQUOIA		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>), tj. badacze i pacjenci niezaślepieni; ocena progresji i odpowiedzi na leczenie prowadzona przez zaślepioną, niezależną komisję (IRC, <i>independent review committee</i>)	
I-rzędowy punkt końcowy	PFS w ocenie niezależnej komisji (IRC) dla kohorty 1	
Metoda analizy wyników	Kohorta 1 (bez del17p): - Skuteczność: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT, <i>intention to treat</i>), dodatkowo analiza zgodna z protokołem (PP, <i>per-protocol analysis set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli znaczących naruszeń protokołu - Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w grupach zgodnych z rodzajem otrzymanego leczenia (SAS, <i>safety analysis set</i>)	
	Kohorta 2 (z del17p): - Skuteczność: analiza zgodna z protokołem badania (PP, <i>per-protocol analysis set</i>), tj. u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i nie mieli znaczących naruszeń protokołu - Bezpieczeństwo: analiza u wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leczenia w grupach zgodnych z rodzajem otrzymanego leczenia (SAS, <i>safety analysis set</i>)	
Cross-over	Dozwolony w przypadku pacjentów otrzymujących BEND+RTX, z centralnie potwierdzoną progresją	
Utrata z badania	Utrata z badania: 0/479 (0)	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	Nie dotyczy	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Pewne zastrzeżenia
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji dla kohorty 1 II-rzędowe punkty końcowe: PFS w ocenie niezależnej komisji dla kohorty 2, PFS w ocenie przez badacza (IA), ORR, DoR w ocenie niezależnej komisji i badacza, OS dla kohorty 1, punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, <i>patient reported outcomes</i>) dla kohorty 1, analizy farmakokinetyczne ZAN dla kohorty 1 i 2, bezpieczeństwo wg klasyfikacji <i>iwCLL Toxicity Grading Scale</i> dla toksyczności hematologicznej oraz CTCAE wersja 4.03 Eksploracyjne punkty końcowe: OS dla kohorty 2, zużycie zasobów medycznych, PFS po pierwszej progresji, biomarkery progresji i nawrotu, PROs dla kohorty 2	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Australia, Austria, Belgia, Chiny, Czechy, Francja, Włochy, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, USA)	
Sponsor badania	BeiGene	

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

A.2.2. Charakterystyka badania RWD

Luo 2025
Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ZAN w monoterapii u pacjentów uprzednio nieleczonych lub opornych/nawrotowych z CLL / SLL w Chinach.
Ze względu na brak osobnej charakterystyki dla pacjentów uprzednio nieleczonych, poniżej przedstawiono dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że chorzy z oporną/nawrotową CLL/SLL stanowili 35% całej populacji badania.
Kryteria włączenia
1) pacjenci z CLL / SLL leczeni ZAN przez co najmniej 3 miesiące; 2) spełnienie kryteriów rozpoczęcia leczenia wg iwCLL 2018 (nie dotyczy pacjentów, którzy przeszli z leczenia IBR na ZAN).

Luo 2025		
Kryteria wykluczenia		
bd		
POPULACJA		ZAN
Liczebność grupy, N	Ogółem	138
	I linia	90
Płeć męska, n (%)		92 (67)
Wiek pacjentów w latach, n (%)	Mediana [IQR]	68 [37–87]
	<65 r.ż.	bd
	≥65 r.ż.	bd
Rasa lub etniczność, n (%)	Biała	bd
	Afroamerykańska	bd
	Azjatycka/Pacyficzna	bd
Region geograficzny, n (%)	Brak danych	138 (100)
	Ameryka Pn.	0 (0)
	Europa	0 (0)
	Azja i Pacyfika	138 (100)
	Brak danych	0 (0)
Mediana czasu od wstępnej diagnozy w mies. [IQR]		bd
Stan sprawności ogólnej wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
Typ nowotworu, n (%)	CLL	132 (96)
	SLL	6 (4)
Stopień zaawansowania klinicznego wg Binet, n (%)	A/B	73 (55)
	C	59 (45)
Choroba węzłowa ≥5 cm, n (%)		bd
Wyjściowa cytopenia, n (%)		bd
Poziom β2-mikroglobuliny w surowicy >3,5 mg/l, n/N (%)		bd
Niezmutowany gen IGHV, n/N (%)		29/67 (43)
Del17p, n/N (%)		15/105 (14)
Del 11q, n/N (%)		9/84 (11)
Del 13q, n/N (%)		33/79 (42)
Trisomia 12, n/N (%)		23/92 (25)
mTP53, n/N (%)		18/90 (20)
Prawidłowy kariotyp w FISH, n/N (%)		18/79 (23)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	ZAN w monoterapii	
Dawkowanie	bd*	
Okres interwencji	bd	
Okres obserwacji	Analiza główna (cut-off: 15 września 2024): Mediana [95% CI]: 36,8 mies. [34,5; 39,1]	
Kointerwencje	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		IVB

Luo 2025	
I-rzędowy punkt końcowy	bd
Utrata z badania, n/N (%)	Utrata z badania ogółem: 31/138 (22) AE: 15/138 (11) Progresja choroby: 15/138 (11) Inne: 1/138 (1)
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	Nie dotyczy
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: PFS, OS oraz ORR oceniane wg iwCLL 2018 Bezpieczeństwo: oceniane wg klasyfikacji iwCLL 2018 dla toksyczności hematologicznej oraz NCI-CTCAE wersja 5.0
Ocena w skali NICE	6/8
Lokalizacja badania	9 ośrodków medycznych w Szanghaju, Chiny
Sponsor badania	Programy rządowe: National Key R&D Program of China (2023YFC2508900), the Innovation Program of Shanghai Science oraz Technology Committee (23141903000) and the Innovative Research Team of High-level Local Universities in Shanghai

A.2.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych

Tabela 75.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SEQUOIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SEQUOIA
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	ZAN
Komparator	BEND+RTX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. $RR = 1,52$ 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,42 [0,28; 0,63]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	• Protokół badania
☒	• Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
☒	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa, 1:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wiek, stopień zaawansowania wg Binet, status IGHV oraz region geograficzny.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie odnotowano różnic w zakresie częstości naruszeń protokołu, zauważono jednak różnice w częstości stosowania poszczególnych kointerwencji pomiędzy grupami	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Prawdopodobnie różnice były spowodowane odmiennym mechanizmem działania terapii i koniecznością premedykacji w przypadku stosowania BEND+RTX	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg iwCLL; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Niezależna komisja oceniająca podlegała zaślepieniu	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezależnie dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	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?	Ocena zgodna z protokołem, z wykorzystaniem standardowych kryteriów iwCLL, przeprowadzone analizy zgodne z protokołem; dodatkowe analizy wrażliwości spójne z zaplanowaną analizą główną	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

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

A.2.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 76.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Domena	Liu 2025 [38]	Mahadevia 2025 [39, 40]	Salmerón-Navas 2024 [44]	[4]	Stożek-Tutro 2024 [41]	Stożek-Tutro 2025 [6]	Wen 2025 [42]	Yin 2024 [43]
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	■	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	NIE	NIE	■	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	TAK	NIE	■	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	■	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	NIE	■	TAK	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	NIE	■	TAK	TAK	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	■	TAK	TAK	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	NIE	NIE	■	TAK	NIE	NIE	NIE
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	NIE	■	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	■	TAK	TAK	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	NIE	NPM	■	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	NIE	NPM	■	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena	Liu 2025 [38]	Mahadevia 2025 [39, 40]	Salmerón-Navas 2024 [44]	[4]	Stożek-Tutro 2024 [41]	Stożek-Tutro 2025 [6]	Wen 2025 [42]	Yin 2024 [43]
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	■	TAK	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	NIE	NIE	NIE	■	TAK	TAK	NIE	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	NIE	■	NIE	TAK	TAK	TAK
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	■	TAK	TAK	TAK	TAK
DOMENY KRYTYCZNE:	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	■	1XNIE	1XNIE	>1XNIE	>1XNIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1XNIE	>1XNIE	>1XNIE	■	0XNIE	0XNIE	>1XNIE	>1XNIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	■	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

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

Przegląd **wysokiej jakości**: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd **umiarkowanej jakości**: >1 słabość/wada w domenach niekrytycznych; przegląd **niskiej jakości**: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd **krytycznie niskiej jakości**: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

A.2.5. Ocena wiarygodności badań RWD

Tabela 77.
Ocena wiarygodności badania Luo 2025 wg skali NICE

Ocena wiarygodności badania Luo 2025 w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
SUMA	6/8

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[illegible]

1. [REDACTED]

(c) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Case	Age	Gender	Occupation	Education	Marital Status	Religion	Political Affiliation
1	25	Male	Student	High School	Single	Christian	Republican
2	30	Female	Teacher	College	Married	Muslim	Democrat
3	45	Male	Engineer	University	Married	Hindu	Independent
4	60	Female	Retired	High School	Widowed	Buddhist	Democrat
5	75	Male	Farmer	High School	Married	Christian	Republican
6	55	Female	Nurse	College	Married	Jewish	Democrat
7	35	Male	Software Engineer	University	Single	Christian	Republican
8	20	Female	Student	High School	Single	Muslim	Democrat
9	40	Male	Businessman	University	Married	Hindu	Independent
10	65	Female	Retired	High School	Widowed	Buddhist	Democrat

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[illegible]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



A.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych dla komparatorów nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim

A.4.1. Charakterystyka badań randomizowanych

Tabela 93.
Podsumowanie informacji o odnalezionych badaniach dla populacji uprzednio nieleczonej CLL

Badanie (nr NCT)	Interwencja / komparator	Hipoteza badawcza	Publikacja główna	I-rz. punkt końcowy	Parametry podlegające ocenie w badaniu	Ostatnia data odcięcia
SEQUOIA (NCT03336333)	ZAN, BEND+RTX	Superiority	Tam 2022 [31]	PFS	PFS, OS, DoR, ORR, AE	PFS IA: IV 2024
GAIA (NCT02950051)	VEN+OBI, CITH (FCR / BEND+RTX), VEN+RTX, VEN+OBI+RTX	Superiority	Eichhorst 2023 [66]	PFS i uMRD	uMRD, PFS, status MRD w różnych punktach czasowych, ORR, EFS, OS, DoR, TTNT, AE, jakość życia, biomarkery	PFS IA: I 2023
FLAIR (bd)	VEN+IBR, IBR, FCR	Superiority	Munir 2025 [64]	Status uMRD w ciągu 2 lat od	PFS, OS, % pacjentów z	PFS IA: XI 2024

Badanie (nr NCT)	Interwencja / komparator	Hipoteza badawcza	Publikacja główna	I-rz. punkt końcowy	Parametry podlegające ocenie w badaniu	Ostatnia data odcięcia
				randomizacji (VEN+IBR vs IBR), PFS (VEN+IBR vs FCR)	uMRD, ORR, AE, toksyczność, jakość życia, efektywność kosztowa,	

ClTH – chemioimmunoterapia, EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, TTNT – czas do następnej linii leczenia, uMRD – niewykrywalna choroba resztkowa

Tabela 94.
Metodyka odnalezionych badań w populacji uprzednio nieleczonej CLL

Badanie	Faza i typ badania	Kraj/region	Mediana FU, w mies. [IQR]	N	Sponsor	Utrata z badania ^a
SEQUOIA	RCT, F3, OL	Wielonarodowe (14 krajów)	26,2 [23,7; 19,6]	479	BeiGene	0/479 (0)
GAIA	RCT, F3, OL	Wielonarodowe (10 krajów)	38,8 [32,7; 46,1]	926	University of Cologne (German CLL Study Group)	72/926 (8)
FLAIR	RCT, F3, OL	Wieloośrodkowe	62,2 [53,8; 71,7]	786	Grant z Cancer Research UK (C18027/A15790); nieograniczone granty edukacyjne na koordynację badania i badania laboratoryjne od Johnson & Johnson, Pharmacyclics oraz AbbVie; oraz grant na infrastrukturę jednostki badań klinicznych od Cancer Research UK (C7852/A25447)	bd

FU – okres obserwacji (follow-up), OL – badanie niezaślepienie (open-label)

a) Lost to follow-up.

Tabela 95.
Kryteria włączenia i wykluczenia w odnalezionych badaniach w populacji uprzednio nieleczonej CLL

Badanie	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SEQUOIA	Uprzednio nieleczona CLL bez del17p, wymagająca leczenia wg iwCLL, UNFIT	• Brak kwalifikacji do FCR • Potwierdzona diagnoza CLL/SLL wymagających leczenia • Choroba mierzalna w badaniach obrazowych • ECOG 0–2 • Spodziewane przeżycie ≥6 mies. • Odpowiednie funkcjonowanie szpiku • Odpowiednie funkcjonowanie wątroby i nerek	• Wcześniejsze leczenie systemowe CLL/SLL • Konieczność leczenia kortykosteroidami • Białaczka prolimfocytowa lub transformacja Richtera • Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa • Inny nowotwór (z wyjątkami) • Ciężkie krwawienia w wywiadzie • Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. w wywiadzie • Ciężka lub wyniszczająca choroba płuc • Brak możliwości połknięcia kapsułek lub istotna choroba żołądkowo-jelitowa • Aktywne infekcje wymagające leczenia systemowego • Zajęcie nowotworem OUN • Inne stany medyczne, które mogą narażać pacjenta na niebezpieczeństwo lub wpływać na ocenę bezpieczeństwa • Zakażenie HIV lub aktywne zakażenie HBV lub HCV

Badanie	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
GAIA/CLL13	Uprzednio nieleczona CLL bez aberracji TP53, wymagająca leczenia wg iwCLL, FIT	• Wiek ≥ 18 lat. • Diagnoza CLL i wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL. • Przewidywana długość życia ≥ 6 mies. • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego • Współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) ≥ 70 ml/min • Wystarczająca funkcja wątroby • Negatywny wynik testów serologicznych na WZW typu B i C w ciągu 6 tyg. przed rejestracją • ECOG 0–2	• Duża operacja w ciągu 4 tyg. • Ciąża lub karmienie piersią • Szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu 35 dni • Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków • Nadwrażliwość na ZAN, BEND, VEN lub składnik pomocniczy leku • Konieczność terapii silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami lub agonistami CYP3A • Obecny udział w innym badaniu klinicznym • Jakiegokolwiek wcześniejsze terapie specyficzne dla CLL (w ciągu ostatnich 10 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu dopuszczalne są jedynie dawki odpowiadające maksymalnie 20 mg prednizolonu) • Transformacja Richtera • Zdekompensowana hemoliza, definiowana jako postępujący spadek poziomu hemoglobiny pomimo podawania prednizolonu lub dożylnych immunoglobulin • Wcześniejsze leczenie RTX • Del17p lub mTP53 • Historia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej • Jakiegokolwiek choroba współistniejąca lub niewydolność narządu oceniona na 4 punkty w skali CIRS (z wyjątkami) lub jakiegokolwiek inna zagrażająca życiu choroba, stan medyczny lub dysfunkcja narządu, które według opinii badacza mogą zagrazić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócić wchłanianie lub metabolizm leków badanych (np. niemożność połykania tabletek lub zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym) • Niedrożność odpływu moczu. • Inne nowotwory niż CLL, które obecnie wymagają leczenia ogólnoustrojowego, nie były wcześniej leczone z zamiarem wyleczenia lub wykazują oznaki progresji po leczeniu radykalnym. • Niekontrolowana lub aktywna infekcja. • Znana infekcja wirusem HIV. • Konieczność stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 i CYP3A5 • Leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub fenpropakumonem (dopuszczalne są alternatywne metody antykoagulacji ale pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o ryzyku krwawienia podczas leczenia IBR). • Przebyte udary mózgu lub krwotoki śródczaszkowe w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją • Stosowanie leków eksperymentalnych, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem badanym, w ciągu 28 dni przed rejestracją • Szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu 28 dni przed rejestracją • Poważny zabieg chirurgiczny wykonany mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia • Historia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na przeciwciała

Badanie	Populacja	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
FLAIR	Uprzednio nieleczone CLL, wymagająca leczenia wg iwCLL, bez aberracji genu TP53, FIT	• Wiek 18-75 lat • Diagnoza CLL/SLL wymagająca leczenia wg iwCLL • Ocena fenotypu potwierdzona przed randomizacją • Stadium Binet C, B lub postępujące stadium A • Obecność co najmniej jednego z poniższych objawów związanych z chorobą: niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 mies., znaczne zmęczenie (tj. status sprawności WHO/ECOG 2 lub gorszy; brak możliwości pracy lub wykonywania codziennych czynności), gorączka powyżej 38,0°C przez co najmniej 2 tygodnie bez innych oznak infekcji, nocne poty trwające ponad miesiąc bez oznak infekcji • Pacjent uznany przez lekarza prowadzącego za odpowiedni do leczenia schematem FCR • Status sprawności według WHO 0, 1 lub 2 • Wartości biochemiczne mieszczące się w następujących granicach w ciągu 14 dni przed randomizacją i w momencie rozpoczęcia badania: ALT $\leq 3 \times$ GGN lub AST $\leq 3 \times$ ULN, całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN	monoklonalne pochodzenia ludzkiego lub mysiego, znana nadwrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego • Znana nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję czynną lub którykolwiek z pomocniczych składników leków stosowanych w badaniu • Wcześniejsze leczenie CLL • Historia lub obecność transformacji Richtera • Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed randomizacją • Aktywna infekcja • Aberracje w TP53 • Przebyta anafilaksja po ekspozycji na humanizowane przeciwciała monoklonalne pochodzenia mysiego lub szczurzego • Równoczesne leczenie warfaryną (lub innym inhibitorem witaminy K) lub innym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym • Równoczesne stosowanie inhibitorów ACE • Z zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez CLL • Objawowa niewydolność serca niekontrolowana leczeniem lub niestabilna dławica piersiowa niewystarczająco kontrolowana • Zaburzenia oddechowe (np. rozstrzenie oskrzeli lub umiarkowana POChP) • Inne ciężkie, współistniejące choroby lub zaburzenia psychiczne, które mogą utrudniać udział w badaniu • Niemożność połykania leków doustnych • Choroba znacząco wpływająca na funkcję przewodu pokarmowego i/lub wchłanianie w jelicie cienkim (np. zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego, źle kontrolowana choroba zapalna jelit) • Znana infekcja wirusem HIV • Dodatni wynik serologiczny na WZW typu B i C • Historia nowotworów (z wyjątkami) • Utrzymująca się ciężka pancytopenia chybą, że wynika bezpośrednio z nacieku szpiku przez CLL • Obecne leczenie prednizolonem w dawce > 10 mg/dobę • Aktywna hemoliza • Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min • Przebyte udary mózgu lub krwotoki śródczaszkowe w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania • Konieczność stosowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A • Obecne leczenie dwoma lub więcej lekami przeciwpłytkowymi • Alergia lub nietolerancja leków obniżających poziom kwasu moczowego (np. allopuryńol, rasburiyaka) • Brak chęci lub możliwości przyjmowania profilaktyki przeciwko <i>Pneumocystis jirovecii</i> (np. kotrimoksazol)

Tabela 96.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w odnalezionych badaniach w populacji uprzednio nieleczonej CLL

Badanie	Ramię	N	Mediana wieku (zakres)	% M	%SLL	ECOG (%)	Rai (%)	Del11q (%)	Del17p (%)	umiIGHV (%)
SEQUOIA	ZAN	241	70 (40-86)	63,9	8	0: 45,6; 1: 48,1; 2: 6,2	bd	17,8	0	51,9
	BEND+RTX	238	70 (35-87)	60,5	8	0: 42,4; 1: 49,2; 2: 8,4	bd	19,3	0	50,8
GAIA*	VEN+OBI	229	62 (27-84)	74,7	0	0: 71,1 1-2: 28,9	0: 5,7 I-II: 53,3 III-IV: 40,8	19,2	0	57,0
	CITH	229	61 (29-84)	71,2	0	0: 71,6 1-2: 28,4	0: 3,1 I-II: 49,8 III-IV: 47,1	17,9	0	57,2
FLAIR	IBR	260	62 [IQR 56; 67]	70,7	bd	0: 71,1 1: 26,6 2: 1,9 bd: 0,4	bd	bd	0	49,0
	VEN+IBR ^b	260	62 [IQR 55; 67]	71,5	bd	0: 69,6 1: 26,5 2: 3,1 bd: 0,8	bd	bd	<1	47,3
	FCR	263	62 [IQR 57-67]	71,1	bd	0: 68,8 1: 26,2 2: 3,0 bd: 1,9	bd	bd	0	52,5

%M – odsetek mężczyzn

a) charakterystyka pacjentów w ramionach VEN+RTX i VEN+OBI+RTX została pominięta, ze względu, iż wymienione interwencje wykraczają poza zakres analizy klinicznej;

b) ramię VEN+IBR ze względu na niezgodny schemat dawkowania VEN+IBR wykluczono z analizy klinicznej, natomiast z racji, iż I-rzędowy punkt końcowy w badaniu FLAIR dla IBR określono jako % pacjentów z uMRD w ciągu 2 lat od randomizacji dla porównania IBR vs VEN+IBR, w tabeli przedstawiono również charakterystykę dla tej grupy

Tabela 97.
Opis procedury przypisania pacjentów do podgrup w odnalezionych badaniach

Badanie	Randomizacja
SEQUOIA	Randomizacja blokowa, 1:1, z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi i stratyfikacją ze względu na wiek, stopień zaawansowania wg Binet, status IGHV oraz region geograficzny
GAIA	Randomizacja 1:1:1:1 ze stratyfikacją za pomocą interaktywnego systemu głosowej i internetowej odpowiedzi wg wieku i stopnia Binet
FLAIR	Rejestracja do badania przez upoważniony personel badawczy, z wykorzystaniem centralnego, całodobowego systemu telefonicznego CTRU (Clinical Trials Research Unit). Randomizacja następowała po potwierdzeniu przez laboratorium odpowiedniego fenotypu oraz statusu nieprawidłowości genu TP53, co decydowało o przypisaniu pacjenta do jednej z dwóch ścieżek: standardowego ryzyka lub genetycznie wysokiego ryzyka. Pacjenci bez nieprawidłowości TP53 byli losowo przypisywani w proporcji 1:1:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych: FCR, I lub I+V. Uczestnicy z nieprawidłowościami TP53 (delecja i/lub mutacja) byli przypisywani 1:1 do grup I lub I+V. Proces randomizacji opierał się na algorytmie minimalizacji z elementem losowości, który uwzględnia określone cechy uczestników, takie jak stadium choroby (Binet), wiek, płeć, ośrodek badawczy (dla ścieżki standardowej) lub poziom nieprawidłowości TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka). W przypadku niedostępności systemu minimalizacji, stosowany był zapasowy system oparty na papierowych listach i blokach permutacyjnych, z uwzględnieniem jednego czynnika stratyfikacyjnego: stadium Binet (dla ścieżki standardowej) lub poziom TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka).

Tabela 98.
Opis schematu leczenia dla poszczególnych interwencji w odnalezionych badaniach

Badanie	Interwencja	Schemat leczenia w grupie badanej
SEQUOIA	ZAN	• ZAN w dawce 160 mg, doustnie, 2 x dzień w 28-dniowych cyklach aż do progresji lub nieakceptowanej toksyczności (dopuszczano modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych)
GAIA	VEN+OBI	• VEN w dawce 400 mg doustnie raz dziennie przez 10 cykli 28-dniowych, po 5-tyg. fazie zwiększania dawki rozpoczynającej się w dniu 22 cyklu 1 i trwającej do końca cyklu 2. OBI podawany dożylnie w dawce 100 mg w dniu 1, 900 mg w dniu 2, a następnie 1000 mg w dniu 8 i 15 cyklu 1. W dniu 1 kolejnych pięciu cykli OBI był podawany w dawce 1000 mg
FLAIR	IBR	• IBR w monoterapii (420 mg raz dziennie) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności lub lub zastosowania zasad zakończenia leczenia związanych z MRD (pacjenci otrzymywali leczenie przez dwukrotnie dłuższy czas niż czas do pierwszego wykrycia uMRD we krwi obwodowej) lub przez maksymalnie 6 lat

W tabeli przedstawiono opis dla interwencji z zakresu niniejszej analizy klinicznej. uMRD – niewykrywalna choroba resztkowa

A.4.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań uwzględnionych w zestawieniu jakościowym

Tabela 99.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania GAIA na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	GAIA (CLL13)
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	VEN+OBI
Komparator	CITH
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I-rzędowy punkt końcowy: PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. $RR = 1,52$ 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
HR [97,5%CI] = 0,42 [0,26; 0,68], $P < 0,001$	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒	• Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
☒	• Protokół badania
☐	• Plan analizy statystycznej (SAP)
☐	• Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
☐	• Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
☐	• "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
☒	• Abstrakty konferencyjne dot. badania
☐	• Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1:1:1 blokowa [rozmiar bloku=12] za pomocą interaktywnego systemu głosowej i internetowej odpowiedzi ze stratyfikacją wg wieku i stopnia Binet	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie (<i>open label</i>)	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Brak szczegółowych informacji nt. potencjalnych odstępstw od stosowania przypisanej interwencji (np. w odniesieniu do stosowania dodatkowych interwencji)	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	PFS oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg iwCLL; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena PFS przez badacza	PT
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?	-	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	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?	Pomiar zgodny ze standardowym (kryteria iwCLL)	PN
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

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

Tabela 100.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FLAIR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	FLAIR
Projekt badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☒ • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ • Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
- ☐ • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Komparator:

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

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.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

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

- ☐ • stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - ☐ • niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - ☐ • nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ • Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ • Protokół badania
- ☐ • Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ • Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ • Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ • "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☒ • Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ • Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ • Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ • Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ • Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ • Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Pacjenci bez nieprawidłowości TP53 byli losowo przypisywani w proporcji 1:1:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych: FCR, I lub I+V. Uczestnicy z nieprawidłowościami TP53 (delecja i/lub mutacja)	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	byli przypisywani 1:1 do grup I lub I+V. Proces randomizacji opierał się na algorytmie minimalizacji z elementem losowości, który uwzględnia określone cechy uczestników, takie jak stadium choroby (Binet), wiek, płeć, ośrodek badawczy (dla ścieżki standardowej) lub poziom nieprawidłowości TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka). W przypadku niedostępności systemu minimalizacji, stosowany był zapasowy system oparty na papierowych listach i blokach permutacyjnych, z uwzględnieniem jednego czynnika stratyfikacyjnego: stadium Binet (dla ścieżki standardowej) lub poziom TP53 (dla ścieżki wysokiego ryzyka).	
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystykach pacjentów	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie (<i>open label</i>)	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Brak szczegółowych informacji nt. potencjalnych odstępstw od stosowania przypisanej interwencji (np. w odniesieniu do stosowania dodatkowych interwencji)	BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Status MRD oceniany w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria wg iwCLL; ocena taka sama w przypadku obydwu analizowanych grup	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena statusu MRD przez badacza	PT
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?	-	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Ocena dokonana zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej	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?	Pomiar zgodny ze standardowym (kryteria iwCLL)	PN
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

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

A.5. Definicje punktów końcowych

Tabela 101.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
PFS	ALLIANCE	Czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej wg kryteriów iwCLL lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
	FLAIR	
	CLL14	
	GAIA / CLL13	Czas od momentu randomizacji do progresji choroby ocenianej wg iwCLL 2008 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co nastąpiło wcześniej
	ELEVATE-TN	
	GLOW	
	RESONATE-2	
	SEQUOIA	
ORR	CAPTIVATE	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do progresji choroby ocenianej wg kryteriów iwCLL 2008 lub zgonu bez progresji (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej)
	SEQUOIA	Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego (CRi), odpowiedzią częściową węzłów chłonnych (niPR), odpowiedzią częściową (PR) lub odpowiedzią częściową z limfocytózą (PR-L). Kryteria poszczególnych odpowiedzi zgodne z kryteriami iwCLL 2008
DoR	SEQUOIA	Czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub datą odcięcia danych, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
TTR	SEQUOIA	Czas od randomizacji do najwcześniejszej odpowiedzi na leczenie
OS	ALLIANCE	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
	CLL14	
	ELEVATE-TN	
	FLAIR	
	GAIA / CLL13	
	GLOW	
	RESONATE-2	
	SEQUOIA	
Jakość życia	CAPTIVATE	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
	SEQUOIA	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w domenach takich jak: ogólna jakość życia, domena funkcjonalna, domena objawowa oraz dla pojedynczych elementów w skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia i domeny funkcjonalnej oznacza poprawę jakości życia a dla domeny objawowej i pojedynczych elementów oznacza pogorszenie. Oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L w 5 opisowych domenach (mobilność, samoobsługa, zwykłe codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja) oraz w ramach skali wzrokowo-analogowej (ocena własna zdrowia). Wartość indeksu użyteczności mieści się w przedziale 0 do 1, gdzie 0 oznacza zgon a 1 najlepszą jakość życia (możliwe jest również do uzyskania wynik ujemny). W odniesieniu do własnej oceny zdrowia wyniki mieszczą się w przedziale 0–100 punktów, gdzie 100 oznacza najlepszą jakość życia.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Bezpieczeństwo	ALLIANCE	Klasyfikacja AE wg CTCAE v4.0
	CLL14	Klasyfikacja AE wg CTCAE v4.03
	FLAIR	
	ELEVATE-TN	Klasyfikacja AE wg CTCAE v ≥4.03
	GAIA / CLL13	Klasyfikacja AE wg CTCAE v4
	GLOW	Klasyfikacja AE wg CTCAE v4.03 oraz wg kryteriów iwCLL w przypadku hematologicznych AE
	CAPTIVATE	
	RESONATE-2	Klasyfikacja AE wg MedDRA v24.0
	SEQUOIA	Bezpieczeństwo było oceniane przez badacza co 4 tygodnie przez pierwsze 24 tygodnie, a następnie co 12 tygodni, zgodnie z historią pacjenta, badaniem i pomiarami laboratoryjnymi. Zdarzenia niepożądane (AE) dokumentowano do czasu wystąpienia progresji lub rozpoczęcia kolejnej terapii CLL. Hematologiczne AE sklasyfikowano wg skali stopniowania toksyczności iwCLL <i>Toxicity Grading Scale</i> , a pozostałe zgodnie z CTCAE v4.03.

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities, v - wersja

A.6. Dodatkowe informacje do analizy klinicznej

Tabela 102.

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Shadman 2025 [133]

Populacja	Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; n=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; n=27)	Łącznie (N=71)
Płeć męska, n (%)	23 (52,3)	13 (48,1)	36 (50,7)
Latynoski/Latynos, n (%)	2 (4,5)	0	2 (2,8)
Wiek, mediana (zakres), lata	72 (49-91)	68 (51-84)	71 (49-91)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0	18 (66,7)	44 (62,0)
	1	7 (25,9)	25 (35,2)
	2	2 (7,4)	2 (2,8)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwnowotworowego, mediana (zakres)	1 (1-7)	2 (1-6)	1 (1-7)
Czas trwania wcześniejszej terapii IBR, mediana (zakres), miesiące	12,9 (1,2-64,8)	6,6 (3,1-46,4)	9,8 (1,2-64,8)
Czas trwania wcześniejszej terapii AKA, mediana (zakres), miesiące	NA	5,7 (0,2-68,6)	5,7 (0,2-68,6)
Status cytopenii, n (%)	Hemoglobina ≤110 g/L	5 (18,5)	11 (15,5)
	Liczba płytek ≤100×10 ⁹ /L	1 (3,7)	6 (8,5)
	Bezwzględna liczba neutrofili ≤1,5×10 ⁹ /L	0	3 (4,2)
Choroba masywna, n (%)	LDi <5 cm	22 (81,5)	49 (69,0)
	LDi ≥5 cm	2 (7,4)	10 (14,1)
	Brak mierzalnej choroby	3 (11,1)	12 (16,9)
Stadium Binet przy rozpoznaniu CLL, n (%)	A	3 (11,1)	12 (16,9)
	B	2 (7,4)	6 (8,5)
	C	0	4 (5,6)
	Nieznane	20 (74,1)	41 (57,7)

Populacja		Pacjenci z nietolerancją IBR (Kohorta 1; n=44)	Pacjenci z nietolerancją AKA* (Kohorta 2; n=27)	Łącznie (N=71)
Typ choroby, n (%)	CLL	38 (86,4)	25 (92,6)	63 (88,7)
	SLL	6 (13,6)	2 (7,4)	8 (11,3)
Mutacja del(11q), n (%)	Obecna	8 (18,2)	2 (7,4)	10 (14,1)
	Nieobecna	30 (68,2)	14 (51,9)	44 (62,0)
	Brak danych/Nieznane	6 (13,6)	11 (40,7)	17 (23,9)
Mutacja delecji (monosomia) 13q, n (%)	Obecna	12 (27,3)	5 (18,5)	17 (23,9)
	Nieobecna	23 (52,3)	8 (29,6)	31 (43,7)
	Brak danych/nieznane	9 (20,5)	14 (51,9)	23 (32,4)
Niezmutowany IGHV, n (%)	Obecna	10 (22,7)	3 (11,1)	13 (18,3)
	Nieobecna	8 (18,2)	4 (14,8)	12 (16,9)
	Brak danych/nieznane	26 (59,1)	20 (74,1)	46 (64,8)
Mutacja TP53, n (%)	Obecna	11 (25,0)	5 (18,5)	16 (22,5)
	Nieobecna	27 (61,4)	14 (51,9)	41 (57,7)
	Brak danych/nieznane	6 (13,6)	8 (29,6)	14 (19,7)

LDI – największy wymiar poprzeczny
a) obejmuje pacjentów nietolerujących IBR i AKA

A.7. Badania wykluczone

A.7.1. Przeszukanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Tabela 103.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszkanie dla interwencji (przeszukanie 1)

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Allan 2023	Typ publikacji	Abstrakt do analizy porównawczej MAIC – brak przeglądu systematycznego	A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Acalabrutinib with and without Obinutuzumab Versus Zanubrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia	Blood 2023; 142 (Supplement 1): 6563. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-178698
2.	Archibald 2022	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla zanubrutynibu (BTKi oceniane łącznie)	Real-World First-Line Treatment and Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) or B-Cell Lymphoma 2 (BCL2) Therapy	Blood. 2022;140:4142-4143
3.	Arguello-Tomas 2023	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla zanubrutynibu (BTKi oceniane łącznie)	Evolution in the frontline treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: Experience from one European Center	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:S69-S71
4.	Arnold 2023	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla zanubrutynibu (BTKi oceniane łącznie)	A retrospective study evaluating the sequence of BTKi and venetoclax, with a focus on toxicity	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:S175-S176
5.	Arustamyan 2022	Punkty końcowe	Brak wyników dla zanubrutynibu w 1 linii leczenia (przegląd systematyczny porównujący BTKi 1 generacji z BTKi 2 generacji, populacja mieszana pod względem linii leczenia)	The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review	European Journal of Haematology. 2022;109:696-710
6.	Bennett 2023	Typ publikacji	Praca przeglądowa	Unresolved questions in selection of therapies for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia	Journal of Hematology and Oncology. (2023) 16:72 https://doi.org/10.1186/s13045-023-01469-7
7.	Brown 2023	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla pacjentów z CLL / SLL leczonych zanubrutynibem w 1 linii leczenia)	Characterization of the safety/tolerability profile of zanubrutinib and comparison with the profile of ibrutinib in patients with B-cell malignancies: Post hoc analysis of a large clinical trial safety database	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:S83

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
8.	Brown 2023	Typ publikacji	Komentarz do badań dla zanubrutynibu i akalabrutynibu (ALPINE, ELEVATE-RR), obejmujących pacjentów z CLL w 2 linii leczenia	Zanubrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. Reply.	N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1720-1721. doi: 10.1056/NEJMc2302350.
9.	Brown 2024	Punkty końcowe	Brak wyników dla 1 linii leczenia	Characterization of zanubrutinib safety and tolerability profile and comparison with ibrutinib safety profile in patients with B-cell malignancies: post-hoc analysis of a large clinical trial safety database.	Haematologica. 2024 Jul 1;109(7):2277-2283. doi: 10.3324/haematol.2023.283846.
10.	Bruzzese 2023	Typ publikacji	Praca poglądowa	Zanubrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.	Expert Opin Pharmacother. 2023 Sep-Dec;24(13):1409-1413. doi: 10.1080/14656566.2023.2229734. Epub 2023 Jun 26.
11.	Chanan-Khan 2022	Typ publikacji	Przegląd celowany z NMA opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: a Bayesian network meta-analysis	HemaSphere. 2022;6:S3;3290
12.	Chanan-Khan 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Impact of Real-World Treatment Sequencing Patterns on Time to Next Treatment among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the United States	Blood. 2023;142:5143
13.	Cheng 2021	Typ publikacji	Praca poglądowa	First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Bruton Tyrosine Kinase or BCL2 or Both?	Hematology/Oncology Clinics of North America. 2021;35:725-738
14.	ChiCTR 2100053513 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Prospective, controlled, multicenter real-world clinical study of zanubrutinib versus ibrutinib in maintenance monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma and mantle cell lymphoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053513
15.	Damm 2024	Typ publikacji	Abstrakt do analizy porównawczej MAIC - brak przeglądu systematycznego	A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of acalabrutinib (A) with and without obinutuzumab (O) versus zanubrutinib (Z) in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia	Oncology research and treatment. 2024;47:116-117
16.	Dauids 2024	Metodyka	Badanie przeprowadzone na komórkach	Differential preclinical activity of Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKis) against BTK resistance-associated mutations	Cancer Res (2024) 84 (6_Supplement): 4669 https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2024-4669
17.	Dingli 2024	Metodyka	Badanie RWD oceniające wybór terapii w 1-5 linii leczenia CLL (brak ocenianych punktów końcowych dla zanubrutynibu w 1 linii)	HSD118 Real-World Treatment Patterns and Cardiovascular Disease (CVD) Burden in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Receiving Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (cBTKis)	Value in Health. 2024;27:S241
18.	Düll 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	2 years of zanubrutinib in Germany: A retrospective cohort study	Oncology Research and Treatment. 2024;47:177

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
19.	EUCTR 2017-001551-31-BE	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 Study of BGB-3111 Compared with Bendamustine plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001551-31-BE
20.	Faisal 2024	Populacja	Brak informacji na temat linii leczenia	Risk assessment of cardiovascular adverse events with BTK inhibitors in hematological malignancies: Insights from FAERS	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:12145-12145(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.12145
21.	Fan 2025	Populacja	Brak pacjentów uprzednio nieleczonych	Comparative Safety of Ibrutinib Versus Zanubrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Prospective Cohort Study	Hematol Oncol. 2025 Mar;43(2):e70041. doi: 10.1002/hon.70041.
22.	Fares 2024	Typ publikacji	Praca przeglądowa	Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Recent Updates	International Journal of Molecular Sciences. 2024;25: 2208. https://doi.org/10.3390/ijms25042208
23.	Fitzgerald 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Overall Survival of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Frontline Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: An Analysis of the United States Veterans Health Administration Database	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 7753. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-201206
24.	Flinn 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Trial in progress: A phase II, multicenter, single-arm study of zanubrutinib (BGB-3111) in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma intolerant of prior treatment with ibrutinib	Journal of Clinical Oncology. 2020;38:15_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS8066
25.	Frei 2024	Metodyka	Badanie RWD oceniające zmianę w wyborze terapii 1 linii w leczeniu CLL w USA (brak ocenianych punktów końcowych)	Shift in first-line therapies for United States Veterans Affairs (VA) patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Leukemia and Lymphoma. 2024;65:1520-1523
26.	Fresa 2021	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review.	J Clin Med. 2021 Oct 30;10(21):5104. doi: 10.3390/jcm10215104.
27.	Ghosh 2024	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Real-world comparative effectiveness of venetoclax-obinutuzumab versus Bruton tyrosine kinase inhibitors for frontline chronic lymphocytic leukaemia	British Journal of Haematology. 2024;205:1395-1403
28.	Guessner 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Cardiac Monitoring of Patients on Btki for Chronic Lymphocytic Leukemia	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6787. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-205119
29.	Hillmen 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	Phase 3 zanubrutinib (BGB-3111) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Journal of Clinical Oncology. 2018;36:TPS7581
30.	Hou 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-World Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment Patterns Among Patients with Chronic or Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL) in US Community Oncology Practices	Blood. 2023;142:5163

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
31.	Hou 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-World Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Utilization and Clinical Outcomes Among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 2353. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-207760
32.	Hou 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Treatment-Emergent Cardiovascular Events Among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Treated with Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKi)	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 3253. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-199765
33.	Hou 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) treatment patterns and outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) in US community oncology practices	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:e19020-e19020(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e19020
34.	Huntington 2024	Metodyka	Analiza ekonomiczna	Real-world comparison of health care costs of venetoclax-obinutuzumab vs Bruton's tyrosine kinase inhibitor use among US Medicare beneficiaries with chronic lymphocytic leukemia in the frontline setting	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:1106-1116
35.	Izutsu 2025	Metodyka	Badanie nierandomizowane fazy I/II	Zanubrutinib in Japanese treatment-naïve and relapsed/refractory patients with Waldenström macroglobulinemia and CLL/SLL	Int J Hematol. 2025 Apr;121(4):483-493. doi: 10.1007/s12185-025-03925-1. Epub 2025 Feb 17.
36.	Jain 2024	Typ publikacji	Opinia eksperta / wywiad	Doublet vs Triplet Combinations for Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2024;22:364-366
37.	Ke 2024	Punkty końcowe	Brak wniosków dla zanubrutynibu	Efficacy and safety of first- versus second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Front. Pharmacol. 15:1413985 doi: 10.3389/fphar.2024.1413985
38.	Kittai 2023	Typ publikacji	Abstrakt do analizy porównawczej MAIC - brak przeglądu systematycznego	A matching-adjusted indirect comparison of ELEVATE-TN versus SEQUOIA: acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia	Leukemia & lymphoma. 2023;64:S82-S83
39.	Kittai 2024	Typ publikacji	Analiza porównawcza MAIC - brak przeglądu systematycznego	An indirect comparison of acalabrutinib with and without obinutuzumab vs zanubrutinib in treatment-naïve CLL	Blood Adv. 2024 Jun 11;8(11):2861-2869. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012142.
40.	Krackeler 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world treatment patterns and outcomes of zanubrutinib in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic leukemia (CLL/SLL)	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:11158-11158(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11158
41.	Kutsch 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Outcomes and Treatment Sequences of Therapies with BCL2- and BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Analysis of Patient Data within the German CLL Study Group (GCLLSG) Registry	Blood. 2023;142:4644
42.	Lin 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Tolerability and Outcomes of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Lymphocytic Leukemia in Patients with Severe Renal Dysfunction	Blood. 2023;142:4648

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
43.	Liu 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Comparative Analysis of Patient Characteristics, BTK Treatment, and Treatment Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A Cross-National Study between the United States and China	Blood. 2023;142:6543
44.	Liu 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia in China: A Retrospective Analysis Using a Real-World Database	Blood. 2023;142:7360
45.	Ma 2023	Populacja	2 linia leczenia	Rate of cardiac disorders in patients with B-cell malignancies who undergo treatment with Zanubrutinib	British Journal of Haematology. 2023;201:16; https://doi.org/10.1111/bjh.18718
46.	Majd 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Treatment adherence and persistence among patients with chronic lymphocytic leukemia/ qsmall lymphocytic lymphoma receiving first-line Bruton tyrosine kinase inhibitors	Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2024;30:S37
47.	Martino 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Baseline Characteristics from CLL-ZANU2024, an Italian Non-Interventional Study Assessing the Real-World Use of Zanubrutinib in the Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6794. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-205354
48.	Martino 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla ZAN w 1 linii leczenia CLL (BTKi / BCL-2i oceniane łącznie)	Frailty predicts treatment-related toxicity and discontinuation in older adults with chronic lymphocytic leukemia treated with BTK and BCL-2 inhibitors: Findings from a prospective single-center cohort study	Journal of Geriatric Oncology. 2025;16:102219
49.	Mattsson 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Frequent monitoring in chronic lymphocytic leukemia clinical trials: what is the true value?	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:S90
50.	Miyamoto 2024	Typ publikacji	Protokół do przeglądu systematycznego	First-line therapy for high-risk people with chronic lymphocytic leukemia: a network meta-analysis	Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 10. Art. No.: CD015169. DOI: 10.1002/14651858.CD015169.
51.	Mohseninejad 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Monotherapy for the Treatment of 'High-Risk' Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Literature Review (SLR)	Value in Health. 2023;26:S545
52.	Moslehi 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world risk of bleeding events in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with BTKi	Journal of Clinical Oncology. 2024;42: 7052-7052(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7052
53.	Munir 2023	Komparator	ZAN vs FCR	Zanubrutinib vs FCR in Fit Treatment-Naive Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Matching-Adjusted Indirect Comparison	Blood 2023; 142 (Supplement 1): 6522. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2023-173172
54.	NA 2020	Interwencja	Zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem i venetoklaksem	Time-Limited Triplet Therapy Induces Rapid Undetectable MRD Responses in CLL	Oncologist. 2020;25:S8-S9

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
55.	NA 2022	Typ publikacji	Praca przeglądowa	SEQUOIA: results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Bendamustine + Rituximab in Patients With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	Clinical advances in hematology & oncology. 2022;20:12-13
56.	NCT0652009 8 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Randomized Phase II Study Of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor With Or Without Venetoclax In Veterans With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06520098
57.	NCT0663750 1 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study to Investigate Sonrotoclax Combined With Zanubrutinib Versus Zanubrutinib Alone in Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06637501
58.	Nguyen 2023	Metodyka	Przegląd systematyczny porównujący BTKi w monoterapii i leczenie skojarzone (brak wniosków dla ZAN w 1 linii leczenia)	Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy Compared with Combination Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Cancers. 2023; 15, 1996 https://doi.org/10.3390/cancers15071996
59.	Pearson 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Systematic Review and Network Meta-Analysis of Frontline Targeted Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia Shows Comparable Efficacy but Distinct Toxicity	Blood. 2022;140:12423-12424
60.	Pinilla-Ibarz 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	CLL-534 Real-World Treatment Switching and Sequencing to Next Line of Therapy of Zanubrutinib, Acalabrutinib, and Ibrutinib in Chronic/Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL)	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S358-S359
61.	Proskuriakova 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Cardiovascular Adverse Events (CVAE) Associated With Second Generation Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor (BTKi) Therapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Meta-Analysis	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2023;23:S327-S328
62.	Qureshi 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Safety and Efficacy of Zanubrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6771. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-199314
63.	Rizwan 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Et Tu, Bruton? Head-to-Head Comparison of the Mortality Rates and Side Effects of 3 Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6793. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-208640
64.	Roeker 2025	Punkty końcowe	Brak wyników dla ZAN w 1 linii leczenia	Real-World Effectiveness of Frontline Treatments Among Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from ConcertAI	Cancers 2025;17, 799. https://doi.org/10.3390/cancers17050799
65.	Roeker 2025	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	BTK Inhibitors Versus Venetoclax as First- or Second-Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: A Real-World Evidence Study	American Journal of Hematology. 2025;100:720-723
66.	Salter 2022	Populacja	Pacjenci leczeni ZAN w 2 linii	Tyrosine kinase inhibitors and tumor lysis syndrome in hematologic malignancies: A systemic review	European Journal of Haematology. 2022;109:166-181

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
67.	Santambrogio 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Incidence of BTK mutations in chronic lymphocytic leukaemia treated with BTK inhibitors in a single UK institution	British Journal of Haematology. 2020;189:Suppl 1;109
68.	Santambrogio 2020	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	BTK mutations in chronic lymphocytic leukaemia treated with BTK inhibitors: A single UK institution experience	HemaSphere. 2020;4:S1:309-310
69.	Schmelz 2021	Typ publikacji	Protokół do przeglądu systematycznego	Bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukemia	Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No.: CD014681. DOI: 10.1002/14651858.CD014681
70.	Seymour 2017	Typ publikacji	Badanie fazy I opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	High overall response rate with the BTK inhibitor BGB-3111 in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: an update on safety and activity	Hematological oncology. 2017;35:234-235
71.	Staber 2023	Populacja	2 linia leczenia	A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of the efficacy and safety of acalabrutinib (acala) versus zanubrutinib (zanu) in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR CLL)	Oncology Research and Treatment. 2023;46:218
72.	Stumpf 2024	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Chronic Lymphocytic Leukemia: Time-Limited Therapy in the First-Line Setting and Role of Minimal Residual Disease	Current Oncology Reports. 2024;26:136-146
73.	Tam 2019	Typ publikacji	Notatka z rozmowy/wywiad	Zanubrutinib: a novel BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma.	Clin Adv Hematol Oncol. 2019 Jan;17(1):32-34.
74.	Tang 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	The Cardiovascular Outcomes Difference between Acalabrutinib and Zanubrutinib: A Retrospective Cohort Study Using Real-World Data	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6783. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-211603
75.	Vilasi 2024	Populacja	2 linia leczenia	Zanubrutinib-induced petechial ecchymotic reaction in a previously irradiated area in a patient with chronic lymphocytic leukemia.	JAAD Case Rep. 2024 Feb 24;46:70-72. doi: 10.1016/j.jidcr.2024.01.020. eCollection 2024 Apr.
76.	Visentin 2021	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Zanubrutinib was active in heavily treated patients with chronic lymphocytic leukemia or Waldenström macroglobulinemia. Early observations from the Italian named patients program	Haematologica. 2021;106(s3):161
77.	Walter 2017	Populacja	Pacjenci w 2 linii leczenia	Long-term follow-up of patients with CLL treated with the selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor ONO/GS-4059	Blood 2017;129(20):2808-2810. doi: 10.1182/blood-2017-02-765115
78.	Wang 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Comparison of Treatment-Emergent Adverse Events of Covalent BTK Inhibitors in Clinical Trials in B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis	Blood. 2022;140:9882-9884
79.	Wang 2024	Populacja	Brak danych odnośnie linii leczenia	Real-world safety profile of zanubrutinib: a disproportionality analysis based on the FAERS database	BMJ Open. 2024; 14:e0084991. doi:10.1136/bmjopen-2024-0084991
80.	Xu 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza wczesnych badań eksperymentalnych dla ZAN	Earlier use of zanubrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is associated with greater efficacy: A pooled analysis from 3 studies	Blood 2020; 136 (Supplement 1): 36-37. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-136236

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
81.	Xu 2022	Metodyka	Analiza zbiorcza wczesnych badań eksperymentalnych dla ZAN	Zanubrutinib Monotherapy for Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Studies.	Adv Ther. 2022 Sep;39(9):4250-4265. doi: 10.1007/s12325-022-02238-7. Epub 2022 Jul 28.
82.	Xu 2024	Metodyka	Identyfikacja mutacji u pacjentów z CLL, którzy są oporni na ibrutinib i/lub akalabrutynib	Genomic landscape of patients in a phase II study of zanubrutinib in ibrutinib- and/or acalabrutinib-intolerant patients with B-cell malignancies.	Haematologica. 2024 Jul 1;109(7):2284-2289. doi: 10.3324/haematol.2023.283861.
83.	Yang 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	The impact of BTK inhibitors on COVID-19 outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia: A real-world study in the Omicron wave	Leukemia and Lymphoma. 2023;64:S158-S159
84.	Yang 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy and Safety of Zanubrutinib Monotherapy in Real-World Chinese CLL/SLL Patients	Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6773. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2024-206560
85.	Zhou 2024	Populacja	1 pacjent leczony ZAN w 2 linii leczenia	Severe atypical skin disease in two patients with CLL/SLL after BTKi treatment - a case report and literature review	Front. Oncol. 14:1467891. doi: 10.3389/fonc.2024.1467891
86.	Zhu 2021	Interwencja	Zanubrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną	BTK inhibitor ibrutinib/zanubrutinib plus bendamustine and rituximab as the initial treatment for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia: A single arm real-world study	Leukemia and Lymphoma. 2021;62:S188-S189
87.	Zhu 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	A Real-World Study of Zanubrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma	Blood. 2023;142:6554
88.	Zhu 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	A Single Center Real World Study of Outcome and Resistance of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKi) in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma	Blood. 2023;142:4653
89.	Zuber 2024	Punkty końcowe	Brak wniosków dla ZAN w 1 linii leczenia	Bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy in B-cell lymphoma and risk of infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Hematological Oncology. 2024;42:e3308; https://doi.org/10.1002/hon.3308
90.	Jain 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla ZAN w 1 linii leczenia CLL	Real-world outcomes after discontinuation of covalent BTK inhibitor-based therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Leukemia and Lymphoma. 2025;66:1400-1412
91.	Yang 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world treatment utilization patterns, discontinuation and healthcare resource utilization of first-line (1L) bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Age-related disparity.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e19033
92.	Aldairy 2025	Typ publikacji	Analiza wybranych zdarzeń niepożądanych na podstawie badania SEQUOIA oraz CLL14 opublikowana w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Adverse events of interest (AEIs) with zanubrutinib vs fixed-duration combination of venetoclax + obinutuzumab in treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL).	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e19028

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
93.	Munir 2025	Typ publikacji	Porównanie pośrednie MAIC opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Efficacy of continuous zanubrutinib vs fixed-duration venetoclax in combination with obinutuzumab in treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL): A matching-adjusted indirect comparison (MAIC).	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e19027
94.	Colasurdo 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Serious infections in patients with CLL/SLL treated with combination venetoclax and obinutuzumab compared with those treated with zanubrutinib: A real-world study.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e19026
95.	Danilov 2025	Typ publikacji	Porównanie pośrednie MAIC opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Comparative efficacy of ibrutinib versus other covalent Bruton tyrosine kinase inhibitors (cBTKis) in first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): A matched-adjusted indirect comparison (MAIC).	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e19023
96.	Hou 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) use and clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/ SLL).	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e23271
97.	Jacobs 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Real-world comparative effectiveness of first-line Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKis) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e23264
98.	Ayati 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Comparing real-world treatment patterns and outcomes of zanubrutinib and acalabrutinib in CLL/SLL at University of California academic health centers.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e23263
99.	Ali 2025	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Risk of hypertension in patients newly diagnosed with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and treated with covalent Bruton tyrosine kinase inhibitors (cBTKi): A real-world study.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:16_suppl,e23334
100.	Chen 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla 1 linii leczenia CLL (1 i >2 linia leczenia rozpatrywane łącznie)	Cardiovascular safety outcomes of chronic lymphocytic leukemia treatments: A systematic and targeted literature review	Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2025;215:104877
101.	Stephens 2025	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla ZAN w 1 linii leczenia CLL	Feasibility of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Chronic Lymphocytic Leukemia: The Patient Perspective.	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025 Sep;25(9):e663-e667. doi: 10.1016/j.clml.2025.05.011.

A.7.2. Przeszukanie dla komparatorów (IBR, AKA, VEN+OBI) – aktualizacja przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego (przeszukanie 2)

Tabela 104.

Badania wykluczone z analizy klinicznej – aktualizacja przeglądu systematycznego od Zamawiającego (przeszukanie 2)

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Barr 2023	Typ publikacji	Praca poglądowa	Many People With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Benefit From Ibrutinib Treatment Up To 8 Years: a Plain Language Summary	Future oncology (London, England). 2023;18:4047-4057
2.	CTIS2023-504034-22-00 2023	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CLL and Coexisting Medical Conditions	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504034-22-00 . 2023;.
3.	CTIS2023-504036-17-00 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine and Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) without DEL (17P) or TP53 mutation	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504036-17-00 . 2024;.
4.	CTIS2023-506414-46-00 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A prospective, open-label, multicenter, randomized, phase 3 trial of acalabrutinib, obinutuzumab and venetoclax (GVE) compared to obinutuzumab and venetoclax (GVE) in previously untreated patients with high risk (17p-deletion, TP53-mutation or complex karyotype) chronic lymphocytic leukemia (CLL)	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506414-46-00 . 2024;.
5.	CTIS2023-510147-37-00 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	Acalabrutinib Monotherapy vs Investigator's Choice of Treatment in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Moderate to Severe Cardiac Impairment	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-510147-37-00 . 2024;.
6.	Molica 2024	Typ publikacji	Praca poglądowa	Fixed-duration therapy comes of age in CLL: long-term results of MURANO and CLL14 trials	Expert Review of Anticancer Therapy. 2024;24:101-106
7.	Munir 2022	Punkty końcowe	Brak wyników dla IBR	Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax with MRD-Driven Duration of Treatment Results in a Higher Rate of MRD Negativity in IGHV Unmutated Than Mutated CLL: updated Interim Analysis of FLAIR Study	Blood. 2022;140:231-233, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-170463
8.	NCT02950051 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RVE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GVE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVE) in Fit Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02950051

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
9.	NCT04285567 2020	Typ publikacji	Raport do badania RCT (brak publikacji pełnotekstowej)	A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Study to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/Bendamustine and Rituximab (BR) in FIT Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without DEL(17P) or TP53 Mutation	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04285567
10.	NCT04608318 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 3 Multicentre, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04608318
11.	NCT05057494 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057494
12.	NCT05105841 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Phase 2 Study of the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab or Ibrutinib in Japanese Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05105841
13.	NCT05197192 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	A Prospective, Open-label, Multicentre, Randomized, Phase-3-trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax (GAVE) Compared to Obinutuzumab and Venetoclax (GVE) in Previously Untreated Patients with High Risk (17P-deletion, TP53-mutation or Complex Karyotype) Chronic Lymphatic Leukemia (CLL)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05197192
14.	NCT06428019 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Study to Evaluate the Risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Adult Participants Receiving Oral Venetoclax in Combination With Intravenously Infused Obinutuzumab or Oral Acalabrutinib for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06428019
15.	NCT06428019 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Prospective, Open-Label, Phase IIb/III Study to Evaluate the Risk of TLS and Optimization of the Initiation of Venetoclax in Combination With Obinutuzumab or Acalabrutinib With Different Ramp- Up Periods in Previously Untreated Subjects With CLL	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06428019
16.	NCT06651970 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Multicentre, Open-label, Randomised Phase IV Study to Investigate Acalabrutinib Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Treatment in Adults (> 18 Years) With Chronic Lymphocytic Leukaemia and Moderate to Severe Cardiac Impairment	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651970
17.	NL- OMON52308 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52308_2020;

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
18.	Rawstron 2022	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla IBR dla rozważanych punktów końcowych	Depletion and recovery of normal B-cells during and after treatment with chemoimmunotherapy, ibrutinib or venetoclax	Hemasphere. 2022;6:1096-1097, http://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8
19.	Rawstron 2023	Punkty końcowe	Brak wyników dla IBR dla rozważanych punktów końcowych	Using Peripheral Blood (PB) Measurable Residual Disease (MRD) Levels to Predict <0.01% Bone Marrow Disease (BM uMRD4): identification of Effective PB Targets for CLL Treatment Cessation in the Ibrutinib+Venetoclax Arm of the FLAIR Trial	Blood. 2023;142:632, http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-187943
20.	Rogers 2024	Typ publikacji	Opis badania GAIA	GAIA/CLL13 provides further insight on venetoclax use in chronic lymphocytic leukaemia	The lancet. Oncology. 2024;25:685-687
21.	Woyach 2023	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Results of a phase 3 study of IVO vs IO for previously untreated older patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and impact of COVID-19 (Alliance)	Journal of clinical oncology. 2023;41:7500 http://dx.doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.7500
22.	Sharman 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	CRISTALLO: results from a Phase III Trial of Venetoclax-Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab or Bendamustine-Rituximab in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia without Del(17p) or TP53 Mutations	Blood. 2024;144:3237
23.	Sportoletti 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Reduction of Tumor Lysis Syndrome Risk after Debulking with Obinutuzumab in Patients Treated with Venetoclax-Obinutuzumab in the Randomized Phase 3 CRISTALLO Trial	Blood. 2024;144:1873
24.	Qiu 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study	Blood. 2024;144:3251
25.	Wierda 2024	Typ publikacji	Abstrakt (brak publikacji pełnotekstowej)	Venetian: a Phase 2b/3 Study to Evaluate the Risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS) and Optimize Initiation of Venetoclax (Ven) in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Blood. 2024;144:6784

A.7.3. Przeszukanie dla komparatora (VEN+IBR) – przeszukanie 3

Tabela 105.
Badania wykluczone z analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatorów (przeszukanie 3)

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Abrisqueta 2024	Typ publikacji	Abstrakt do analizy post-hoc badania CAPTIVATE oraz GLOW (analiza łączna badań), brak publikacji pełnotekstowej	CLL-573 Characterization and Outcomes of the Spanish Patients Included in the GLOW and CAPTIVATE-FD Studies: Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S359
2.	Cramer 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Comparison of 3 different phase II studies using sequential combinations of targeted agents to treat chronic lymphocytic leukemia	Oncology research and treatment. 2018;41:29-30; http://dx.doi.org/10.1159/000492737
3.	EUCTR2017-004699-77-PL 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-PL-2018;
4.	EUCTR2019-003854-99-SE 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into three treatment arms. In one treatment arm an inhibitor is continuously taken. The other treatment arms are fixed in time, combining an inhibitor with another inhibitor or a monoclonal antibody	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003854-99-SE-2020;
5.	Hillmen 2021	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Ibrutinib Plus Rituximab Is Superior to FCR in Previously Untreated CLL: results of the Phase III NCRI FLAIR Trial	Blood. 2021;138:642; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-152319
6.	Hillmen 2022	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL. The results of planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial	Hemasphere. 2022;6:94-95
7.	Hillmen 2023	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	Ibrutinib Plus Venetoclax with MRD-Directed Duration of Treatment Is Superior to FCR and Is a New Standard of Care for Previously Untreated CLL: report of the Phase III UK NCRI FLAIR Study	Blood. 2023;142:631; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-178298
8.	ISRCTN01844152 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152-2014;
9.	Jain 2019	Komparator	Brak komparatora (abstrakt do badania jednoramiennego)	Combined Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	Blood. 2019;134:34
10.	Jain 2020	Komparator	Brak komparatora (abstrakt do badania jednoramiennego)	Combined ibrutinib and venetoclax for first-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Focus on MRD results	Blood. 2020;136:42-43

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
11.	Kersting 2019	Komparator	Brak komparatora (wszyscy pacjenci leczeni IBR+VEN)	First Line Treatment with Venetoclax and Ibrutinib Induction Followed By Obinutuzumab Intensification Exclusively in CLL/SLL Patients Not in Complete Remission and/or with Detectable Bone Marrow Minimal Residual Disease (NEXT STEP trial)	Blood. 2019;134:1753; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-124550
12.	Michallet 2021	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Preliminary Results of the Filo Phase 2 Trial for Untreated Fit Patients with Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia Comparing Ibrutinib Plus Venetoclax (IV) Versus FCR	Blood. 2021;138:641; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-145624
13.	Michallet 2021	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Preliminary results of the FILO phase 2 trial for untreated fit patients with intermediate risk chronic lymphocytic leukemia comparing ibrutinib plus venetoclax (IV) vs. FCR	Leukemia & lymphoma. 2021;62:S86-S87; http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1995175
14.	Michallet 2022	Punkty końcowe	Brak wyników dla ocenianej interwencji	A Fixed-Duration Immunotherapy Approach Combined with Ibrutinib in CLL Produces Deep and Sustained MRD Responses: 5.5-Year Results from the ICLL-07 Filo Trial	Blood. 2022;140:7013-7015
15.	Michallet 2023	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Minimal residual disease-guided combination of ibrutinib and venetoclax compared to FCR in untreated patients with CLL of intermediate risk: interim results of MRD kinetics in the ERADIC trial from the FILO group	Leukemia & lymphoma. 2023;64:S3-S4; http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2023.2250219
16.	Michallet 2024	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Minimal Residual Disease-Guided Combination of Ibrutinib and Venetoclax Compared to FCR in Untreated Patients with CLL of Intermediate Risk : final Results of the Eradic Trial from the Filo Group	Blood. 2024;144:584
17.	Munir 2022	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax with MRD-Driven Duration of Treatment Results in a Higher Rate of MRD Negativity in IGHV Unmutated Than Mutated CLL: updated Interim Analysis of FLAIR Study	Blood. 2022;140:231-233; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-170463
18.	Munir 2024	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease.	N Engl J Med. 2024 Jan 25;390(4):326-337. doi: 10.1056/NEJMoa2310063
19.	NCT04010968 2019	Punkty końcowe	Brak wyników	Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04010968 . 2019;.
20.	NCT04608318 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608318 . 2020;.
21.	NCT05105841 2021	Punkty końcowe	Brak wyników	Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous (IV) Obinutuzumab or Oral Ibrutinib in Adult Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05105841 . 2021;.
22.	NCT05963074 2023	Komparator	Brak komparatora (badanie jednoramienne)	A Study to Customize Ibrutinib Treatment Regimens for Participants With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05963074 . 2023;.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
23.	NCT06520098 2024	Punkty końcowe	Brak wyników	A Randomized Phase II Study Of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor With Or Without Venetoclax In Veterans With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06520098 . 2024;.
24.	NL-OMON52308 2020	Punkty końcowe	Brak wyników	A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52308 . 2020;.
25.	NL-OMON54563 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54563 . 2018;.
26.	O'Brien 2021	Typ publikacji	Opinia eksperta/wywiad	Lessons learned from the CAPTIVATE trial of ibrutinib plus venetoclax in CLL	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2021;19:636-638
27.	Petrenko 2022	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Ibrutinib plus venetoclax in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia	HemaSphere. 2022;6:1059-1060
28.	Quinquenel 2022	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Preliminary Results of the Filo Phase 2 Trial for Untreated Fit Patients with Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia Comparing Ibrutinib Plus Venetoclax (IV) Versus FCR: results of the Month 15 MRD Evaluation	Blood. 2022;140:7007-7009; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-159678
29.	Rawstron 2022	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	Depletion and recovery of normal b-cells during and after treatment with chemoimmunotherapy, ibrutinib or venetoclax	Hemasphere. 2022;6:1096-1097
30.	Rawstron 2023	Interwencja	Niezgodny sposób dawkowania VEN+IBR	Using Peripheral Blood (PB) Measurable Residual Disease (MRD) Levels to Predict <0.01% Bone Marrow Disease (BM uMRD4): identification of Effective PB Targets for CLL Treatment Cessation in the Ibrutinib+Venetoclax Arm of the FLAIR Trial	Blood. 2023;142:632; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-187943
31.	Rawstron 2023	Typ publikacji	Abstrakt do badania randomizowanego (brak publikacji pełnotekstowej)	Using Peripheral Blood (PB) Measurable Residual Disease (MRD) Levels to Predict <0.01% Bone Marrow Disease (BM uMRD4): identification of Effective PB Targets for CLL Treatment Cessation in the Ibrutinib+Venetoclax Arm of the FLAIR Trial	Blood. 2023;142:632
32.	Sharman 2023	Punkty końcowe	Brak wyników	Tailor: interventional Study Evaluating Physician's Choice of Ibrutinib Monotherapy or Ibrutinib-Venetoclax Combination Using Dose Modifications and Alternate Dosing Approaches in Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	Blood. 2023;142:6564; http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-174751
33.	Siddiqi 2023	Typ publikacji	Opinia eksperta/wywiad	Update on the CAPTIVATE Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax	Clinical advances in hematology & oncology. 2023;21:654-657
34.	Solman 2022	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (sensytyzacja BCL-2, zmiany w profilu immunologicznym)	Immune restoration and synergistic activity with first-line (1L) ibrutinib (IBR) plus venetoclax (VEN): translational analyses of captivate patients with CLL	Hemasphere. 2022;6:92-93; http://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.000.0852292.38263.b8

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
35.	Starr 2021	Typ publikacji	Opinia eksperta/wywiad	First-Line Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax Therapy Leads to Deep Remissions in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia	American health & drug benefits. 2021;14:15-15

A.8. Formularze wykorzystane w analizie klinicznej

A.8.1. Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych z randomizacją

Tabela 106.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	• Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	I-rzędowy punkt końcowy:
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.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	• do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
☐	• do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐	• stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐	• niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐	• nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

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?

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?

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?

Ocena ryzyka błędu

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?

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?

5.3 ...wielu możliwych analiz danych?

Ocena ryzyka błędu

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie

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

A.8.2. Formularz oceny wiarygodności opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 107.
Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Nie
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędów systematycznych „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): - Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) - Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania - Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie do publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań - Przeszukano rejestry badań klinicznych - W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny - Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) - Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): - przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu - LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): - przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje □ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności NRSI „Tak” jeśli: □ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie □ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) □ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych □ ORAZ przedstawiono odrębnie podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analzy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analzy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analzy

Pytanie	Odpowiedź
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*); RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)
 Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

A.8.3. Formularz oceny wiarygodności badań RWD

Tabela 108.
Formularz oceny badań nierandomizowanych wg NICE

Ocena wiarygodności badania w skali NICE	TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

A.8.4. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 109.
Formularz do opisu charakterystyki badań randomizowanych

Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
POPULACJA	
Liczebność grupy, N	
Płeć męska, n (%)	
Wiek pacjentów w latach, n (%)	Mediana [IQR]
	<65 r.ż.
	≥65 r.ż.
Rasa lub etniczność, n (%)	Biała
	Afroamerykańska
	Azjatycka/Pacyficzna
	Brak danych
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Pn.
	Europa
	Azja i Pacyfika
	Brak danych
Mediana czasu od wstępnej diagnozy w mies. [IQR]	
0	

Stan sprawności ogólnej wg ECOG, n (%)	1
	2
Typ nowotworu, n (%)	CLL
	SLL
Stopień zaawansowania klinicznego wg Binet, n (%)	A/B
	C
Choroba węzłowa ≥ 5 cm, n (%)	
Wyściłowa cytopenia, n (%)	
Poziom $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy $>3,5$ mg/l, n/N (%)	
Niezmutowany genIGHV, n/N (%)	
Del17p, n/N (%)	
Del 11q, n/N (%)	
Del 13q, n/N (%)	
Trisomia 12, n/N (%)	
mTP53, n/N (%)	
Brak nieprawidłowości w FISH, n/N (%)	
SCHEMAT BADANIA	
Układ badania	•
Schemat leczenia w grupie badanej	•
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	•
Okres interwencji	•
Okres obserwacji	
Kointerwencje	•
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	•
Testowana hipoteza	•
Randomizacja	•
Ukrycie kodu alokacji	•
Zasłepienie	
I-rzędowy punkt końcowy	
Metoda analizy wyników	•
Cross-over	
Utrata z badania	
Prawidłowe podanie przyczyny utraty z badania	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku
Ogólne ryzyko błędu	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	•
Lokalizacja badania	

Sponsor badania

Tabela 110.
Formularz opisu charakterystyki opracowań wtórnych

Akronim	Cel przeglądu / opracowania	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
		Populacja:		
		Oceniane interwencje:		
		Metodyka badań:	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów):	
		Przeszukane źródła danych (data przeszukania):	Główne wnioski:	
		Analiza danych:		
		Sponsor:		
		Populacja:		
		Oceniane interwencje:		
		Metodyka badań:	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów):	
		Przeszukane źródła danych (data przeszukania):	Główne wnioski	
		Analiza danych:		
		Sponsor:		

Tabela 111.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Data odcięcia danych	Interwencja	Komparator	Porównanie		p	Ref.
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]		

Tabela 112.
Formularz do ekstrakcji danych związanych z czasem

Punkt końcowy	Analiza / data odcięcia danych	Interwencja		Komparator		Porównanie	p	Ref.
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]		

Tabela 113.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

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