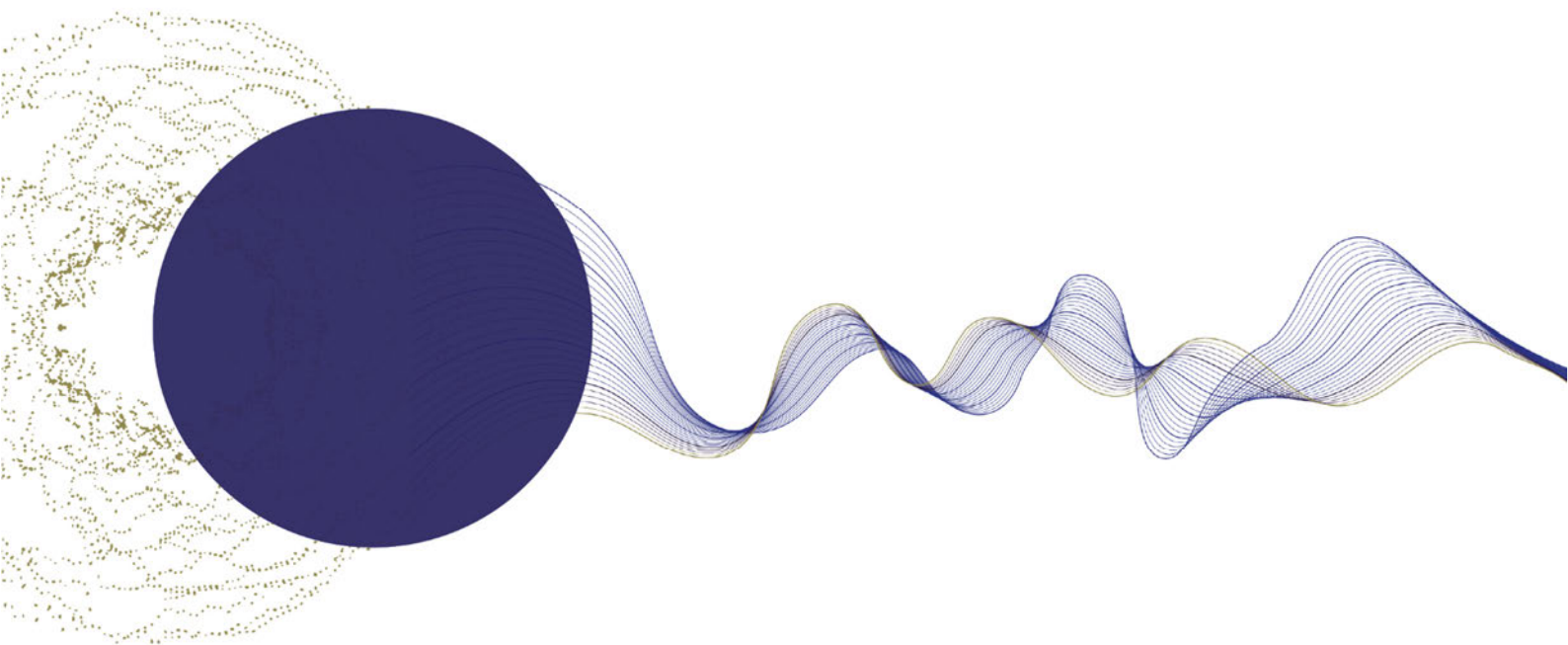




ANALIZA KLINICZNA

Ibrutynib (Imbruvica®) stosowany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) spełniających kryteria do ASCT

WERSJA 1.0,
MARZEC 2026 ROKU, KRAKÓW



Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wstęp	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. Metodyka analizy klinicznej	13
2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	13
2.3. Wyszukiwanie badań	14
2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej	14
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji	15
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	15
2.4. Ekstrakcja danych	16
2.5. Analiza statystyczna	16
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	18
4. Charakterystyka badania TRIANGLE	21
5. Wyniki analizy klinicznej	27
5.1. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia	27
5.1.1. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia	28
5.2. Przeżycie wolne od progresji choroby	30
5.3. Przeżycie całkowite pacjentów	31
5.4. Odpowiedź na leczenie	32
5.5. Zdarzenia niepożądane	33
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	41
7. Wnioski	43
8. Ograniczenia	45
9. Dyskusja	48
10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	53
Bibliografia	54
Spis tabel, rysunków i wykresów	59
Aneks A. Wyniki przeszukań	62
A.1. Strategie wyszukiwania badań	62
A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków	65
A.3. Badania wykluczone z analizy	67
Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania TRIANGLE	68
Aneks C. Ocena wiarygodności badania TRIANGLE	73
Aneks D. Wyniki badania TRIANGLE dla porównania ST vs IBR (ITT)	76

Aneks E.	Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE (FAS).....	78
Aneks F.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	82
F.1.	EMA (ADDREPORTS)	82
F.2.	Raporty WHO / Vigibase	82
F.3.	FDA (FAERS).....	83
Aneks G.	Formularz oceny wiarygodności RCT.....	84

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse event</i>)
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Complete response</i>)
CRR	Odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. <i>Complete response rate</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAS	Pełny zestaw analiz (ang. <i>Full analysis set</i>)
FFS	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. <i>Failure-free survival</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
IBR	Ibrutinib (Imbruvica®) ^a
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention to treat</i>)
Ki67	Białko jądrowe związane z proliferacją komórek
MCL	Chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>Mantle cell lymphoma</i>)
MIPI	Wskaźnik prognostyczny dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal residual disease</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy/zebrano dane
N	Liczebność grupy
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (ang. <i>Number needed to treat</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall response rate</i>)

- OS** Przeżycie całkowite
(ang. Overall Survival)
- p53** Czynn timeranskrypcyjny o własnościach supresora transformacji nowotworowej, białko utrzymujące stabilność genetyczną komórek
- PD** Progresja choroby
(ang. Progressive disease)
- PFS** Przeżycie wolne od progresji choroby
(ang. Progression Free Survival)
- PR** Częściowa odpowiedź na leczenie
(ang. Partial response)
- RD** Różnica ryzyka
(ang. Risk difference)
- RR** Ryzyko względne
(ang. Relative risk)
- RTX** Rytuksymab
- SAE** Ciężkie zdarzenia niepożądane
(ang. Serious adverse events)
- SAS** Analiza dla bezpieczeństwa
(ang. Safety analysis set)
- SDi** Stabilna choroba
(ang. Stable disease)
- ST** Terapia standardowa^b

^aW analizie klinicznej skrótem IBR określono schemat obejmujący stosowanie ibrutinibu (Imbruvica®): w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAOx – łącznie przez 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii podtrzymującej ibrutinibem (do 24 mies.) i opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

^bW analizie klinicznej skrótem ST określono: schemat R-CHOP stosowany na przemian ze: schematem R-DHAP lub (alternatywnie) schematem R-DHAOx – łącznie przez 6 cykli leczenia, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Nazwa schematu	Składowe schematu leczenia
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina
RB	Bendamustyna, rytuksymab
R-BAC	Rytuksymab, bendamustyna, cytarabina
R-CHOP	Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
R-DHAOx	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna
R-DHAP	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-HAD	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IBR – ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)¹ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w maksymalnie 2-letniej monoterapii u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*).

METODYKA

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opracowanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) oraz dodatkowe źródła w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie IBR z terapią standardową (ST), jaką u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT stanowi schemat chemioimmunoterapii, a następnie przebieg ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

WYNIKI PRZESZUKAŃ

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III – TRIANGLE. W badaniu porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania IBR z terapią standardową, obejmującą ASCT. Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Badanie TRIANGLE stanowiło randomizowaną, otwartą próbę kliniczną III fazy. Randomizację w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wskaźnik prognostyczny MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Badanie przeprowadzono u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, w tym 7 ośrodków było zlokalizowanych w Polsce.

Celem badania TRIANGLE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu IBR, obejmującego leczenie indukujące ibrutynibem w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanie monoterapii podtrzymującej ibrutynibem (maksymalnie 2-letniej) i opcjonalnego leczenia podtrzymującego rytuksymabem, w porównaniu ze

¹ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon
R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

stosowaniem ST, obejmującej leczenie indukujące immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAox2) przez 6 cykli leczenia, po którym następuje chemioterapia wysokodawkowa, a następnie przebiecie ASCT oraz opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem pierwotnie nie stanowiło terapii badanej, ponieważ było ono wprowadzone do praktyki klinicznej dopiero w trakcie trwania badania TRIANGLE. Zostało ono jednak wdrożone we wszystkich ramionach badania, zgodnie z krajowymi wytycznymi terapeutycznymi w każdym ośrodku badawczym. Ostatecznie terapię podtrzymującą rytuksymabem otrzymało ok. 60% pacjentów w każdej z grup badania.

W ramach badania zrandomizowano 870 pacjentów, dla których przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*). Ze względów formalnych³ wariant ITT został zawężony do wariantu z pełnego zestawu analiz (FAS, ang. *full analysis set*), objął jednak większość (93%) pacjentów zrandomizowanych w wariancie ITT. Agencja regulatorowa EMA podjęła decyzję o rejestracji produktu leczniczego Imbruvica® we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w wariancie FAS [1, 2]. Zarówno w wariancie ITT, jak i FAS charakterystyka wyjściowa populacji była porównywalna między grupą IBR i terapią standardową, obejmującą przebiecie ASCT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. *failure-free survival*). Agencja regulatorowa EMA wskazała, że FFS stanowiło odpowiedni pierwszorzędowny punkt końcowy w badaniu [1]. Do momentu zamknięcia niniejszej analizy klinicznej (marzec 2026 roku), opublikowano wyniki 4 analiz pośrednich dla porównania IBR z terapią standardową, obejmującą przebiecie ASCT. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła 54,9 mies.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies., wykazano, że stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie:

- wydłużeniem przeżycia całkowitego, wiążąc się z blisko 50-procentową redukcją ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,52 [0,34; 0,80]),
- wydłużeniem czasu wolnego od niepowodzenia leczenia, wiążąc się z 35/36-procentową redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia:
 - HR = 0,64 [0,43; 0,95] – stratyfikowany model regresji Cox'a,
 - HR = 0,65 [0,44; 0,97] – nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*),
- wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, wiążąc się z blisko 36/37-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby:
 - HR = 0,63 [0,42; 0,95] – stratyfikowany model regresji Cox'a,
 - HR = 0,64 [0,43; 0,97] – MUE.

² Brak danych określających jaki odsetek pacjentów otrzymał w ramach badania leczenie schematem R-DHAP lub R-DHAox.

³ Zawężenie wariantu ITT do wariantu FAS wynikało z wejścia w życie Rozporządzenia Ogólnego o Ochronie Danych Osobowych (ang. *General Data Protection Regulation*). Uczestnicy badania musieli zgodnie z nią wyrazić wyraźną zgodę na włączenie swoich danych do dokumentacji składanej do organów ds. zdrowia. Aby uwzględnić wymagania GDPR, formularz świadomej zgody został zaktualizowany w 2023 roku, natomiast nie udało się uzyskać ponownej zgody 61 pacjentów (m.in. z powodu niemożności skontaktowania się z uczestnikiem badania).

Co więcej, stosowanie IBR w porównaniu z terapią standardową, obejmującą przebycie ASCT wiązało się z przewagą w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyrażonej poprzez:

- zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w czasie trwania badania tj. uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w postaci całkowitej odpowiedzi na leczenie lub częściowej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,044 [1,001; 1,089]; NNT = 25 [12; 667]) oraz
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w czasie trwania badania (RR = 0,27 [0,08; 0,97]; NNT = 34 [18; 346]).

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Interpretacja wyników odnośnie do bezpieczeństwa stosowania IBR w porównaniu z terapią standardową, obejmującą przebycie ASCT powinna być ostrożna ze względu na różnice odnośnie do ekspozycji na leczenie stosowane w trakcie trwania badania. W raporcie EMA wskazano, że mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa niż mediana czasu ekspozycji na terapię standardową, obejmującą przebycie ASCT, która wyniosła 5,16 mies. Agencja regulatorowa EMA wskazała, że dane dla bezpieczeństwa dla porównania IBR z ST nie zostały skorygowane ze względu na różnice czasu trwania ekspozycji na przydzielone leczenie [1].

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies., odnotowano, że stosowanie schematu IBR w porównaniu z terapią standardową, obejmującą przebycie ASCT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z COVID-19 (RR = 10,52 [4,27; 25,92]; NNH = 5 [4; 7]), oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse event* ogółem (RR = 1,41 [1,20; 1,65]; NNH = 5 [3; 9]), ≥ 3 . stopnia (RR = 1,41 [1,17; 1,69]; NNH = 6 [4; 13]) oraz uznanych za związane z COVID-19 (RR = 5,82 [2,04; 16,59]; NNH = 13 [9; 28]). Pomimo, że ekspozycja na leczenie IBR była ponad 5-krotnie dłuższa niż na terapię standardową wykazano, że stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu (RR = 0,56 [0,38; 0,82]; NNT = 10 [6; 28]).

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że stosowanie IBR w porównaniu z terapią standardową, obejmującą przebycie ASCT przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia w postaci infekcji COVID-19: RR = 5,06 [1,12; 22,86]; NNH = 33 [18; 195] oraz zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia raportowanych dla leczenia indukującego: zaburzeń metabolizmu i odżywiania: RR = 2,02 [1,20; 3,42]; NNH = 13 [8; 49] oraz hipokaliemii: RR = 4,05 [1,37; 11,94]; NNH = 22 [12; 75].

Pomimo, że ekspozycja na leczenie IBR była dłuższa niż na terapię standardową, obejmującą przebycie ASCT, analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że stosowanie IBR w porównaniu z ST przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia raportowanych ogółem takich, jak:
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: RR = 0,87 [0,77; 0,97]; NNT = 10 [6; 42],
 - niedokrwistość: RR = 0,63 [0,47; 0,83]; NNT = 8 [5; 19],
 - gorączka neutropeniczna: RR = 0,53 [0,37; 0,75]; NNT = 8 [5; 17],
 - zmniejszona liczba leukocytów w badaniach laboratoryjnych: RR = 0,48 [0,28; 0,83]; NNT = 14 [8; 50],
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR = 0,57 [0,40; 0,81]; NNT = 9 [6; 23],
 - zapalenie jamy ustnej: RR = 0,19 [0,07; 0,55]; NNT = 16 [10; 36],
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: RR = 0,55 [0,35; 0,84]; NNT = 12 [7; 39] oraz
 - zapalenie błon śluzowych: RR = 0,14 [0,06; 0,36]; NNT = 9 [6; 15].

Zdarzenia niepożądane 5. stopnia wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych z obu ramion badania. Nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem IBR, a terapią standardową obejmującą przebycie ASCT w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń 5. stopnia podczas leczenia indukującego oraz w trakcie całego procesu terapii.

WNIOSKI

Celem terapii MCL jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie i długiej remisji choroby na możliwie jak najwcześniejszym etapie ścieżki terapeutycznej, a w efekcie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. Wyniki badania TRIANGLE potwierdzają istotny kliniczny i statystycznie bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany dzięki leczeniu ibrutinibem w porównaniu ze schematem leczenia zawierającym procedurę przebycia przez chorego ASCT. Wnioskowana interwencja stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę dostępu do skutecznej terapii, która już od pierwszej linii leczenia umożliwia znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia oraz przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT. Profil bezpieczeństwa schematu IBR stosowanego w badaniu TRIANGLE jest akceptowalny oraz jest już dobrze poznany przez klinicystów – leki zawarte w schemacie są już stosowane w praktyce klinicznej, także w Polsce. Wysoka skuteczność i dobra tolerancja schematu z ibrutinibem mają wysoki potencjał do poprawy jakości życia pacjentów z MCL poprzez zmianę dotychczasowego standardu leczenia i możliwość uniknięcia obciążającej i związanej z licznymi powikłaniami procedury ASCT.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IBR – ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)⁴ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w maksymalnie 2-letniej monoterapii u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [3, 4].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

Tabela 1.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki i metodyka badań (PICOS) dla analizy

Kryteria	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. <i>Autologous Stem-Cell Transplantation</i>) oraz kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	Ibrutynib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii i opcjonalnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem.
Komparator*	Terapia standardowa (ST) obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.
Punkty końcowe	- Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, - przeżycie całkowite pacjentów, - przeżycie wolne od progresji choroby, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.

⁴ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon

R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna

R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

Kryteria	Opis
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.

R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon; R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna;
R-DHAOx – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna.

* Charakterystyka komparatorów została przedstawiona w APD [5].

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 2.
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki i metodyka badań (PICOS) dla analizy

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. <i>Autologous Stem-Cell Transplantation</i>).	• Pacjenci z nawrotowym / opornym MCL.
Interwencja	• Ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii i opcjonalnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem.	x
Komparator*	• Terapia standardowa (ST) obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.	x
Punkty końcowe	• Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, • przeżycie całkowite pacjentów, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów.	x
Metodyka	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),	• Badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• przeglądy systematyczne.	• jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, • opisy pojedynczych przypadków, • opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	• Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon; R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna; R-DHAOx – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna.

* Charakterystyka komparatorów została przedstawiona w APD [5].

2.3. Wyszukiwanie badań

2.3.1. Przeszukanie źródeł informacji medycznej

Przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Aneks A). Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■ i ■■■■). Analitycy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania końcowej wersji strategii wyszukiwania. Odpowiednie słowa kluczowe zostały połączone operatorami logicznymi i uzyskano strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwań do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmując doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (■■■■). Poprawność przeprowadzonych przeszukań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Strategię wyszukiwania wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano wyżej opisaną strategię wyszukiwania,
- referencji ujętych w odnalezionych doniesieniach naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i konferencji naukowych (ASCO, ESMO, ASH, EHA, ICML),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowanymi przez producentów produktów leczniczych (Janssen/Johnson&Johnson),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2026 roku, a jego aktualizację przeprowadzono w marcu 2026 roku.

2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala 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 w procesie randomizacji 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 w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i innych dokumentach zebranych w czasie przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, stan sprawności),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Formularz do ww. skali oceny wiarygodności badań został przedstawiony w Aneksie (Aneks G).

2.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

W analizie klinicznej w pierwszej kolejności ekstrahowano dane z publikacji głównej do badania i dla tych danych przedstawionych w tabelach nie umieszczano odnośnika do tekstu źródłowego. W uzasadnionych przypadkach ekstrahowano również dane z pozostałych publikacji do badania, doniesień konferencyjnych oraz raportów i w takich przypadkach każdorazowo w tabelach umieszczano informację o dokumencie źródłowym.

2.5. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■■■■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, gdy kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, ang. *hazard ratio*).

Przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności, chyba, że zaznaczono inaczej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1757 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 1320 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty 15 publikacji (Rysunek 1, Rysunek 2).

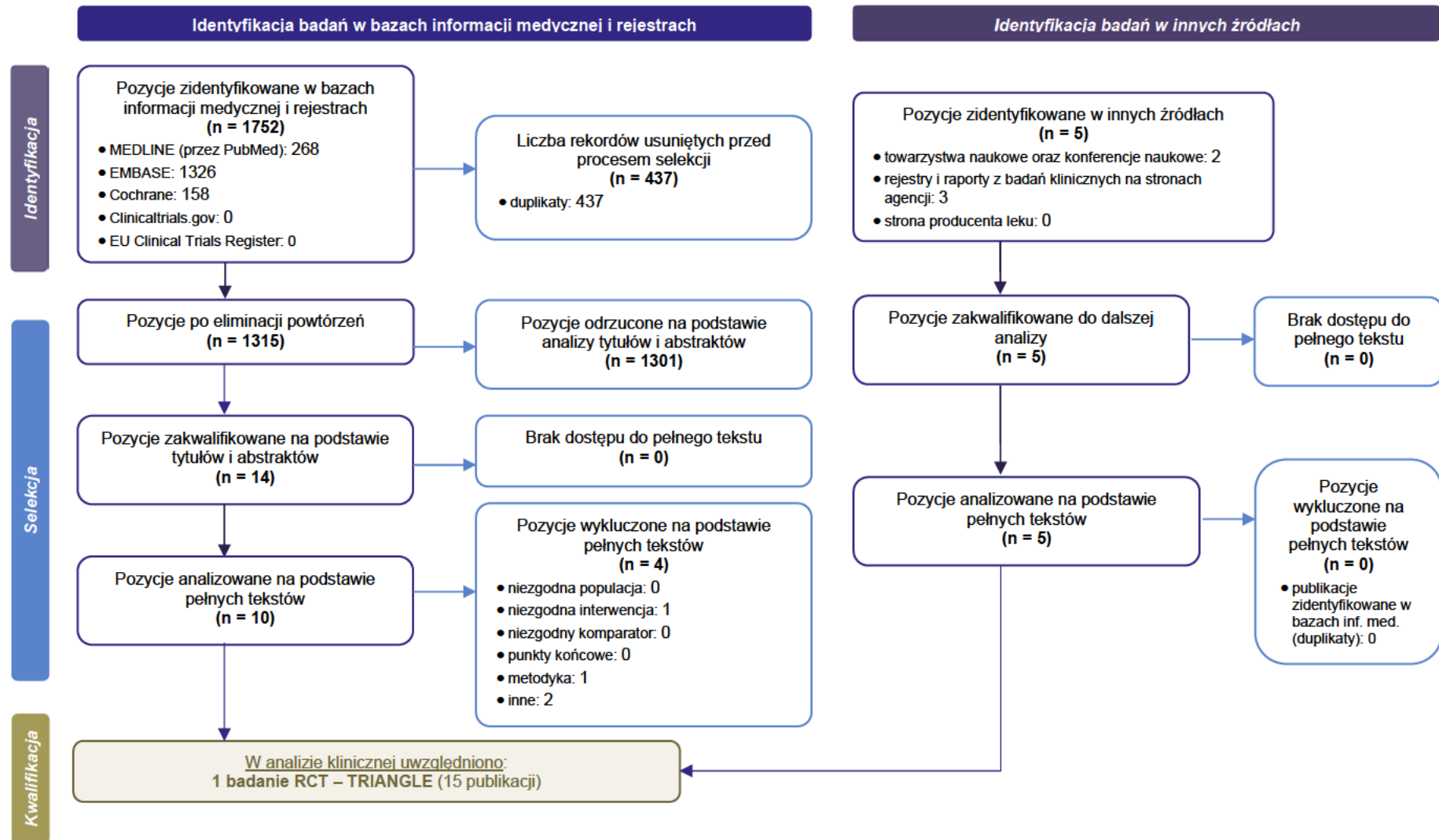
Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III o akronimie **TRIANGLE**. Badanie TRIANGLE zostało przeprowadzone u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. W jego ramach oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w skojarzeniu z immunochemioterapią, a następnie ibrutynibu stosowanego w podtrzymującej w porównaniu z leczeniem standardowym obejmującym immunochemioterapię, przebiecie ASCT i następie opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem (Tabela 3).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real-world data*). Brak tych publikacji może być spowodowany dość niedawną (lipiec 2025 roku) rejestracją ibrutynibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3.
Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

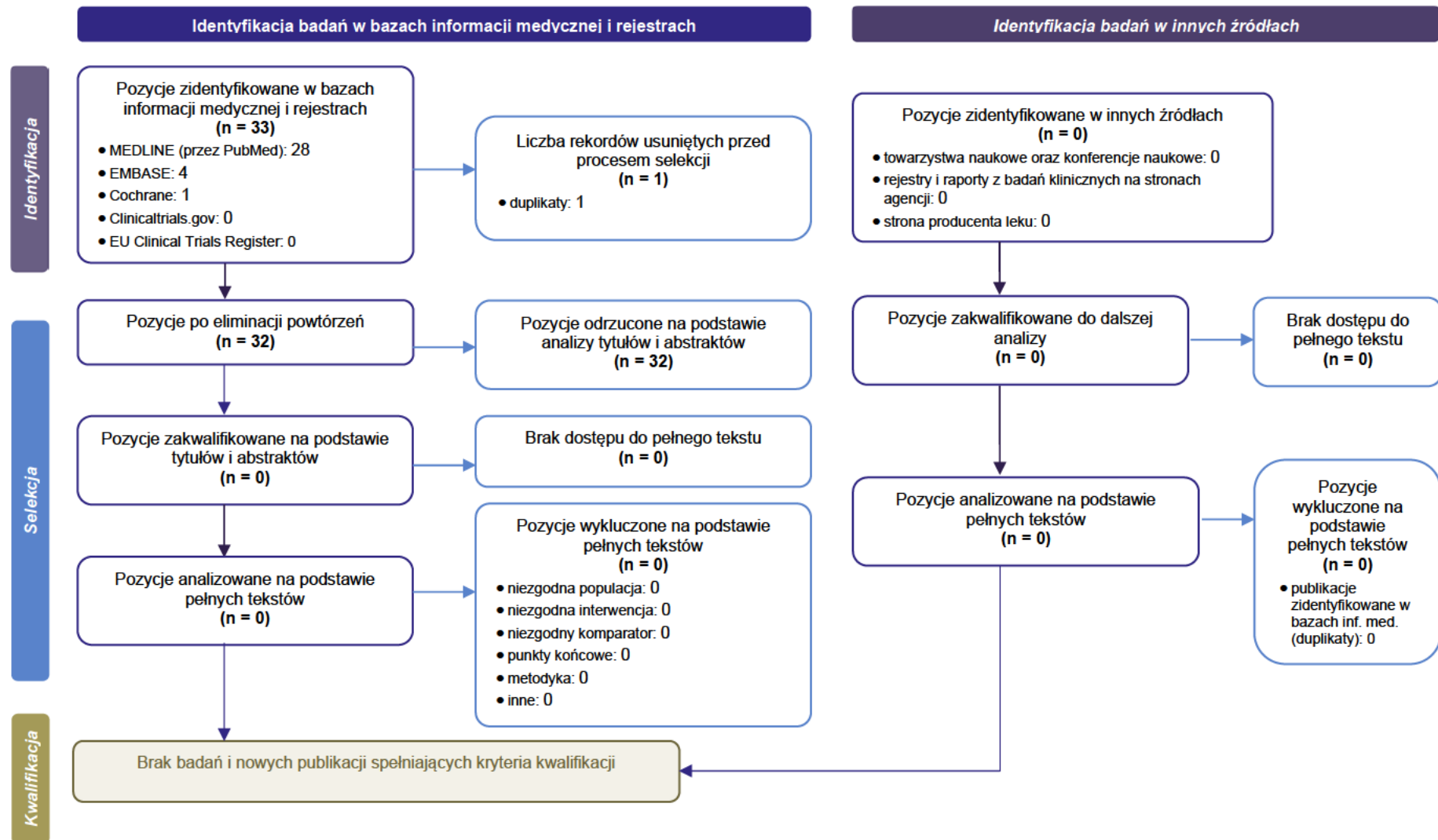
Lp.	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
Badanie kliniczne TRIANGLE			
1.	Dreyling 2024a	Publikacja pełnotekstowa	[7]
2.	Dreyling 2024b	Abstrakt i prezentacja konferencyjna	[8]
3.	Dreyling 2022	Abstrakt konferencyjny	[9]
4.	Dreyling 2019	Abstrakt konferencyjny	[10]
5.	Gutmair 2025	Abstrakt konferencyjny	[11]
6.	Khouja 2025a	Publikacja pełnotekstowa	[12]
7.	Khouja 2025b	Abstrakt konferencyjny	[13]
8.	Ladetto 2024	Abstrakt konferencyjny	[14]
9.	Ragaini 2025a	Abstrakt konferencyjny	[15]
10.	Ragaini 2025b	Abstrakt konferencyjny	[16]
11.	CTIS2024-511235-10-00 2024	Dane z rejestru badań WHO	[17]
12.	NL-OMON55612 2017	Dane z rejestru badań WHO	[18]
13.	NCT02858258 2017	Dane z rejestru clinicaltrials.gov	[19]
14.	EUCTR2014-001363-12 2017	Dane z rejestru EU Clinical Trials Register	[20]
15.	Raport EMA EPAR 2025		[1]

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie ze stycznia 2026 roku)



Rysunek 2.

Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne z marca 2026 roku)



4. Charakterystyka badania TRIANGLE

Badanie TRIANGLE to randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT). Randomizację w układzie grup równoległych w stosunku 1:1:1 (Rysunek 3) przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wskaźnik prognostyczny MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Badanie przeprowadzono u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, w tym 7 ośrodków było zlokalizowanych w Polsce.

Badanie TRIANGLE obejmowało trzy grupy obejmujące ramię zawierające IBR bez procedury ASCT, ramię z terapią standardową w tym procedurą ASCT (ST) oraz ramię łączące leczenie z IBR i procedurą ASCT. Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest schemat leczenia zawierający ibrutynib bez etapu ASCT. Schemat ten wiąże się z brakiem konieczności przebycia obciążającego i związanego z ryzykiem powikłań etapu ASCT przez pacjentów z nowo zdiagnozowanym MCL. W niniejszej analizie uwzględniono zatem wyłącznie ramiona IBR i ST, trzecie ramię badania TRIANGLE obejmujące IBR + ASCT nie stanowi przedmiotu wniosku refundacyjnego i nie zostało ujęte w raporcie HTA.

Celem badania TRIANGLE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania:

- schematu IBR, obejmującego:
 - leczenie indukujące ibrutynibem w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia,
 - a następnie stosowanie monoterapii podtrzymującej ibrutynibem (maksymalnie 2-letniej)
 - i opcjonalnego leczenia podtrzymującego rytuksymabem,
- w porównaniu ze stosowaniem ST, obejmującej:
 - leczenie indukujące immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx⁵) przez 6 cykli leczenia, po którym następuje
 - chemioterapia wysokodawkowa, a następnie
 - przebycie ASCT oraz
 - opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Ramię badane (IBR) jest zgodne z dawkowaniem produktu leczniczego Imbruvica zarejestrowanym przez EMA [21], [REDACTED]

Leczenie podtrzymujące RTX pierwotnie nie stanowiło terapii stosowanej w badaniu TRIANGLE, ponieważ było ono wprowadzone do praktyki klinicznej dopiero w trakcie jego trwania. Zostało ono jednak wdrożone we wszystkich ramionach badania, zgodnie z krajowymi wytycznymi terapeutycznymi

⁵ Brak danych określających jaki odsetek pacjentów otrzymał w ramach badania leczenie schematem R-DHAP lub R-DHAOx.

w każdym ośrodku badawczym. Ostatecznie, leczenie podtrzymujące RTX otrzymało 60% pacjentów w ramieniu IBR oraz 63% chorych w grupie kontrolnej.

W ramach badania zrandomizowano 870 pacjentów, dla których przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT, ang. *intention to treat*). Ze względów formalnych⁶ wariant ITT został zawężony do wariantu z pełnego zestawu analiz (FAS, ang. *full analysis set*). W wariancie FAS ujęto 93% pacjentów zrandomizowanych w wariancie ITT (Tabela 4, Rysunek 4).

W raporcie Europejskiej Agencji ds. Leków (EPAR EMA), w którym oceniano wnioskowaną interwencję, wskazano, że podjęto wszelkie starania, aby uzyskać ponowną zgodę wszystkich uczestników badania i uznano, że ryzyko błędu selekcji, związane z koniecznością uzyskania ponownej zgody pacjentów w badaniu TRIANGLE było mało prawdopodobne. EMA wskazała, że populacje ITT i FAS były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych. Agencja regulatorowa podkreśliła, że chociaż wariant FAS jest nieznacznie węższy niż ITT, liczebność tej populacji, a także wykazana spójność parametrów demograficznych oraz klinicznych pozwalają na sformułowanie wiarygodnych i reprezentatywnych wniosków dla całej populacji pacjentów z MCL [1].

Analizy odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa zostały przeprowadzone przez autorów badania dla obu wariantów. Agencja regulatorowa EMA podjęła decyzję o rejestracji produktu leczniczego Imbruvica® we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w wariancie FAS [1, 2].

Tabela 4.
Dane analizowane w badaniu TRIANGLE

Populacja	Ramię IBR	Ramię ST	Ogółem (ramiona IBR, ST i IBR + ASCT)
Zrandomizowani pacjenci (ITT)	290	288	870
Populacja z pełnego zestawu analiz (FAS)	268	269	809
Populacja SAS dla ITT	288	286	866
Populacja SAS dla FAS	265*	268	808

SAS – populacja objęta analizą bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*).

* 3/268 pacjentów przeżyło ASCT, dlatego dane dla tych chorych raportowano w ramieniu IBR + ASCT.

W populacjach ITT i FAS grupy IBR i ST były porównywalne w zakresie charakterystyk wyjściowych i odpowiadały populacji docelowej zdefiniowanej w analizach HTA (Aneks B). Do badania zakwalifikowano zarówno mężczyzn, jak i kobiety. Mężczyźni stanowili blisko 80% pacjentów z ramion IBR i ST, a rozkład płci w badaniu odzwierciedla rzeczywistą sytuację epidemiologiczną, zgodnie z którą MCL jest częściej diagnozowany u mężczyzn, niż u kobiet [1]. Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 57 lat. Przewagę w obu ramionach badania stanowili pacjenci w wieku 51–64 lata, rasy białej i w IV stadium zaawansowania choroby według Ann Arbor. U niemal jednej trzeciej chorych w badaniu

⁶ Zawężenie wariantu ITT do wariantu FAS wynikało z wejścia w życie Rozporządzenia Ogólnego o Ochronie Danych Osobowych (ang. *General Data Protection Regulation*). Uczestnicy badania musieli zgodnie z nią wyrazić wyraźną zgodę na włączenie swoich danych do dokumentacji składanej do organów ds. zdrowia. Aby uwzględnić wymagania GDPR, formularz świadomej zgody został zaktualizowany w 2023 roku, natomiast nie udało się uzyskać ponownej zgody 61 pacjentów (m.in. z powodu niemożności skontaktowania się z uczestnikiem badania).

odnotowano pośrednie ryzyko według MIPI, natomiast 15% chorych z obu ramion należało do grupy wysokiego ryzyka. Większość chorych z obu ramion badania stanowili pacjenci ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG (71%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu TRIANGLE było przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, *failure-free survival*). Autorzy badania wskazali, że FFS w porównaniu z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) jest bardziej rygorystycznym punktem końcowym, uwzględniającym oprócz progresji i zgonu fakt uzyskania jedynie stabilizacji choroby u pacjentów z MCL. Obok progresji choroby, ustabilizowanie się choroby zamiast uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie jest związane z niekorzystnym rokowaniem i stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii ratunkowej (ang. *salvage therapy*) [7].

W lipcu 2025 roku Agencja regulatorowa EMA podjęła decyzję o zatwierdzeniu ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu, w oparciu o dane dostępne dla FFS [2]. W raporcie EMA dotyczącym oceny ibrutinibu Agencja wskazała, że biorąc pod uwagę podejście terapeutyczne stosowane u pacjentów spełniających kryteria do ASCT w momencie rozpoczęcia badania TRIANGLE, FFS stanowiło odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy [1].

W badaniu TRIANGLE analizowano również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii.

Plan analizy statystycznej w badaniu TRIANGLE został opracowany w celu porównania skuteczności trzech strategii terapeutycznych (IBR, ST (z ASCT), IBR + ASCT) u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL. Celem analizy statystycznej było wskazanie potencjalnego nowego standardu leczenia na podstawie porównania dla pierwszorzędnego punktu końcowego – FFS. W badaniu zaplanowano trzy porównania parami (Tabela 5). W analizie pierwotnej dla każdej z testowanych hipotez planowano przeprowadzenie testu jednostronnego z poziomem istotności wynoszącym 1,67% (5%/3), z zastosowaniem korekty Bonferroniego dla testów wielokrotnych. Projekt badania miał charakter sekwencyjny, adaptacyjny, a analizy wykonywano dla każdego porównania oddzielnie. Do kontroli błędu statystycznego wynikającego z wielokrotnych analiz wykorzystano podejście oparte na granicach (tSPRT, ang. *truncated sequential probability ratio test*). Metoda tSPRT umożliwiała wcześniejsze zakończenie badania w przypadku wykazania przewagi jednego z ramion lub braku szans na jej wykazanie. Zaplanowano, że głównym estymatorem będzie nieobciążony estymator mediany (MUE, ang. *median unbiased estimator*) dla HR z jednostronnym 98,33-procentowym przedziałem ufności, z uwzględnieniem korekty na analizy sekwencyjne. Do oszacowania wartości HR wykorzystano również stratyfikowany model regresji Cox'a. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) było estymowane metodą Kaplana-Meiera [1, 17].

Pierwotny plan statystyczny przewidywał test jednostronny sprawdzający wyższość ramienia ST (z ASCT) nad IBR, ponieważ w momencie projektowania badania standardową terapię w 1. linii leczenia pacjentów z MCL stanowiły schematy leczenia obejmujące przebycie ASCT. W toku analiz wykazano, że pierwotnie zakładana hipoteza o wyższości ramienia ST nad IBR nie została potwierdzona (Aneks

D), a wyniki wskazywały na trend przeciwny do założonego kierunku testu, tj. przewagę schematu IBR nad ST. W związku z tym kolejnym etapem było przeprowadzenie pierwotnie zaplanowanych analiz, ukierunkowanych ocenę przewagi (*superiority*) schematu IBR nad ST. Analiza ta została przeprowadzona zgodnie z protokołem z września 2024 roku (wersja 5.), z zastosowaniem metod statystycznych określonych w analizie pierwotnej. W ramach analizy dodatkowej zaplanowano przeprowadzenie dwustronnego testu z poziomem istotności 1,67% (5%/3) przy użyciu tSPRT [1, 17]. Hierarchiczne testy statystyczne wykazały przewagę (*superiority*) schematu IBR nad ST.

Tabela 5.

Testy statystyczne parami określone w protokole badania TRIANGLE – analiza pierwotna [1]

Porównanie dla punktu końcowego FFS	Hipoteza zerowa	Alternatywna hipoteza
ST* vs IBR	ST nie jest lepsza (<i>not superior</i>) od IBR	ST jest lepsze (<i>superior</i>) od IBR
IBR + ASCT vs ST*	IBR + ASCT nie jest lepszy (<i>not superior</i>) od ST	IBR + ASCT jest lepsze (<i>superior</i>) od ST
IBR + ASCT vs IBR	IBR + ASCT nie jest lepszy (<i>not superior</i>) od IBR	IBR + ASCT jest lepsze (<i>superior</i>) od IBR

* ST obejmuje przebycie ASCT.

Analizę skuteczności terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowaną intencją leczenia. Bezpieczeństwo terapii oceniono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT, ang. *modified intention to treat*), uwzględniając pacjentów, którzy otrzymali którzy otrzymali minimum 1 dawkę interwencji w ramach badania.

Do chwili zamknięcia niniejszej analizy (marzec 2026 roku) opublikowane zostały wyniki dla 4 analiz dla porównania IBR vs ST (Tabela 6). Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wyniosła ponad 4,5 roku (54,9 mies.). W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla wariantu stanowiącego podstawę rejestracji terapii przez EMA (FAS) dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wynoszącego blisko 54,9 mies. Dodatkowo w Aneksie (Aneks D) przedstawiono wyniki analizy ITT dla EFS z pierwotnej analizy statystycznej.

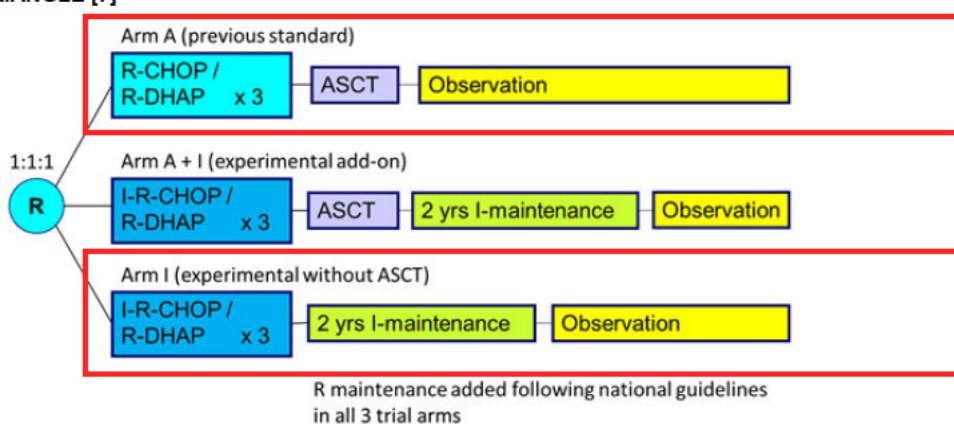
Tabela 6.

Dostępne analizy dla porównania IBR vs ST, daty odcięcia oraz mediany czasu obserwacji – badanie TRIANGLE

Analiza	Data odcięcia danych (<i>cut-off</i>)	Mediana okresu obserwacji (zakres) / [95% CI]
Analiza pierwotna dla wariantu FAS	9 maja 2024 roku	54,9 mies. (0–91)
Analiza pośrednia (IA 2)	bd	53 mies.
Analiza pośrednia (IA 1)	bd	48 mies.
Analiza pierwotna dla wariantu ITT	22 maja 2022 roku	31 mies. [30,1; 33,0]

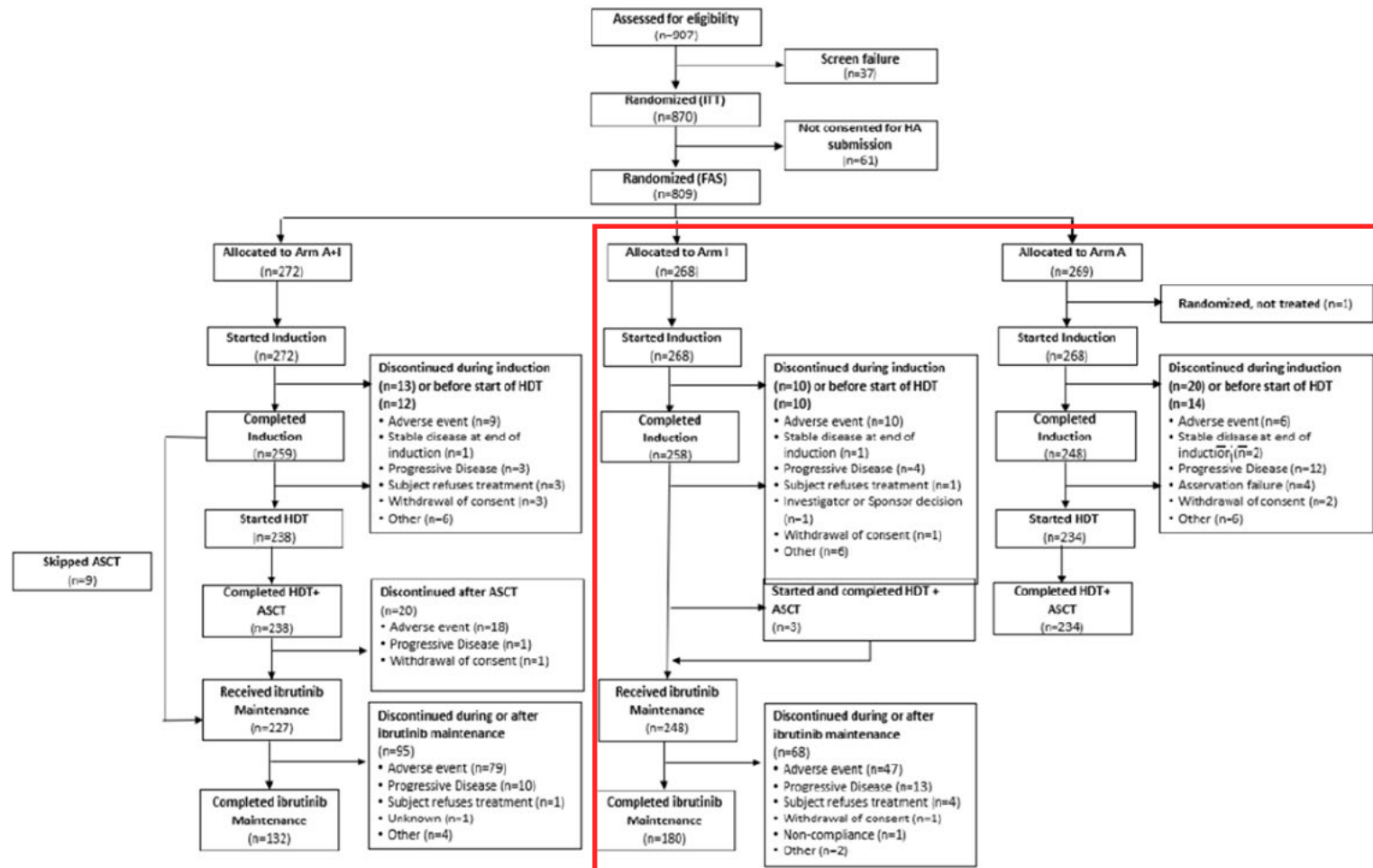
Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Sponsorem badania była firma Janssen Pharmaceutical Companies oraz towarzystwo Leukemia & Lymphoma Society. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania przedstawiono w Aneksie (Aneks B oraz Aneks C).

Rysunek 3.
Schemat badania TRIANGLE [7]



Źródło rysunku: Dreyling 2024a [7].

Rysunek 4.
Schemat badania TRIANGLE – randomizacja i leczenie pacjentów [1]



Źródło rysunku: Raport EMA [1].

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia

Stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnym klinicznie oraz statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia. Ryzyko niepowodzenia leczenia było niższe o 35%–36% w grupie leczonej IBR w porównaniu z grupą kontrolną. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. mediana dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta zarówno w ramieniu IBR jak i grupie kontrolnej (Tabela 7).

Estymowane odsetki pacjentów wolnych od niepowodzenia leczenia w 48., 54. oraz 60. miesiącu były wyższe w grupie IBR w porównaniu z ST. Największą różnicę procentową w estymowanych odsetkach pacjentów wolnych od niepowodzenia leczenia odnotowano w 48. oraz 54. miesiącu – estymowany odsetek pacjentów wolnych od niepowodzenia leczenia był wyższy o 12% w grupie IBR w porównaniu z ST zarówno w 48., jak i 54. miesiącu (Tabela 8, Wykres 1).

Tabela 7.

Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [98,33% CI]	Wartość p*
54,9 mies.	268	NR	269	NR	0,65 [0,44; 0,97] ^a	0,0112
	268	NR	269	NR	0,64 [0,43; 0,95] ^b	0,0068

* Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

a) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE (ang. *median unbiased estimator*).

b) Do oszacowania wartości HR wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a.

Tabela 8.

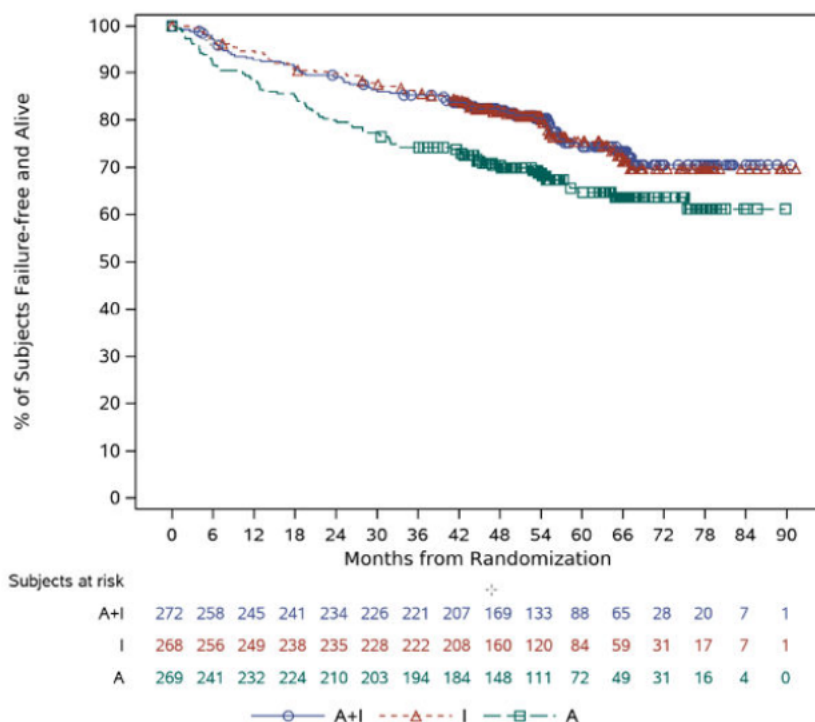
Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
60 mies.	268	75% [69; 81]	269	65% [58; 71]
54 mies.	268	81% [75; 85]	269	69% [63; 74]
48 mies.	268	82% [77; 86]	269	70% [64; 76]

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Wykres 1.

Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [1]



Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Źródło wykresu: Raport EMA [1].

5.1.1. Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia

W wyniku przeprowadzonych analiz warstwowych nie stwierdzono interakcji pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT (wartość p dla interakcji $>0,05$). To oznacza, że przewaga IBR nad ST w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia dotyczy całej analizowanej populacji, niezależnie od obecności lub braku porównywalnych cech – w tym także niezależnie od stosowania lub niestosowania RTX w terapii podtrzymującej (Tabela 9, Wykres 2).

Tabela 9.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Podgrupa		N		IBR vs ST	
		IBR	ST	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Płeć	mężczyźni	214	205	0,62 [0,43; 0,89]	0,753
	kobiety	54	64	0,71 [0,33; 1,52]	
Ocena grupy ryzyka wg wskaźnika prognostycznego MIPI (%)	niskie ryzyko	152	153	0,76 [0,47; 1,23]	0,089
	pośrednie ryzyko	76	75	0,35 [0,19; 0,66]	
	wysokie ryzyko	40	41	0,88 [0,45; 1,71]	

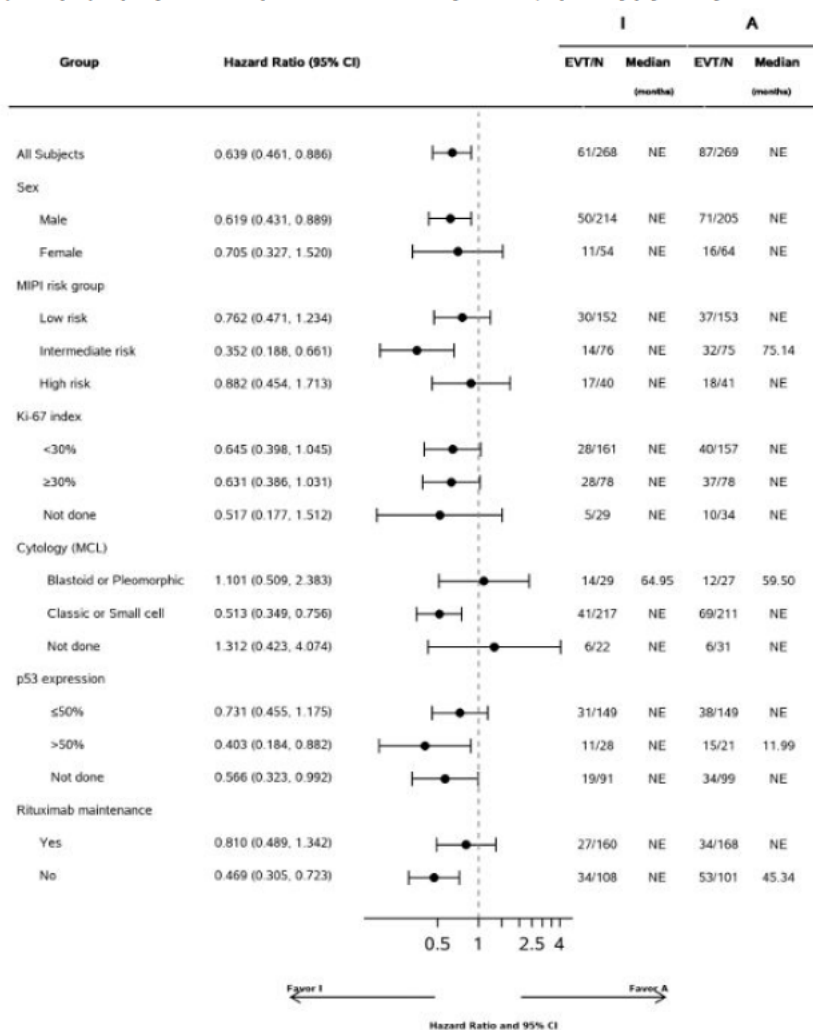
Podgrupa		N		IBR vs ST	
		IBR	ST	HR [95% CI]	Wartość p dla interakcji ^a
Ekspresja Ki67 (%)	<30%	161	157	0,65 [0,40; 1,05]	0,932
	≥30%	78	78	0,63 [0,39; 1,03]	
	nie oceniono	29	34	0,52 [0,18; 1,51]	
Warianty morfologiczne MCL (%)	blastoidny/pleomorficzny	29	27	1,10 [0,51; 2,38]	0,097
	klasyczny/drobnokomórkowy	217	211	0,51 [0,35; 0,76]	
	nie oceniono	22	31	1,31 [0,42; 4,07]	
Ekspresja p53 (%)	≤50%	149	149	0,73 [0,46; 1,18]	0,430
	>50%	28	21	0,40 [0,18; 0,88]	
	nie oceniono	91	99	0,57 [0,32; 0,99]	
Otrzymanie leczenia podtrzymującego RTX (%)	tak	160	168	0,81 [0,49; 1,34]	0,106
	nie	108	101	0,47 [0,31; 0,72]	

a) Obliczenia własne.

b) Dane pochodzą z raportu EMA [1] Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Wykres 2.

Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [1]



Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Źródło wykresu: Raport EMA [1].

5.2. Przeżycie wolne od progresji choroby

Stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie IBR było niższe o 36%–37% w porównaniu z ramieniem ST (Tabela 10).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta zarówno w grupie IBR jak i ST. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w 48., 54. oraz 60. miesiącu od randomizacji było wyższe w grupie IBR w porównaniu z ST. Najwyższą różnicę procentową w estymowanych odsetkach pacjentów wolnych od progresji choroby odnotowano w 54. miesiącu. Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 54. mies. od randomizacji był wyższy o 12% w grupie leczonej IBR w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 11, Wykres 3).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [98,33% CI]	Wartość p*
54,9 mies.	268	NR	269	NR	0,64 [0,43; 0,97] ^a	0,0103
	268	NR	269	NR	0,63 [0,42; 0,95] ^b	0,0060

* Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

a) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE (ang. *median unbiased estimator*).

b) Do oszacowania wartości HR wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a.

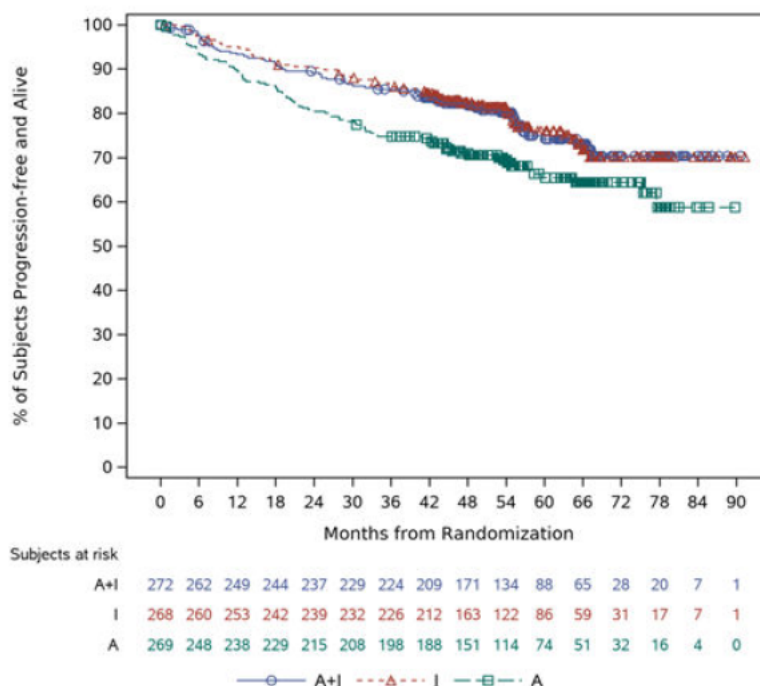
Tabela 11.
Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
60 mies.	268	76% [70; 81]	269	66% [59; 71]
54 mies.	268	81% [76; 86]	269	69% [63; 75]
48 mies.	268	82% [77; 87]	269	71% [65; 76]

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Wykres 3.

Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [1]



Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Źródło wykresu: Raport EMA [1].

5.3. Przeżycie całkowite pacjentów

Terapia IBR zastępująca dotychczasowe standardowe podejście zawierające procedurę ASCT znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów, obniżając ryzyko zgonu o blisko połowę (HR = 0,52 [0,34; 0,80]). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta zarówno w grupie IBR jak i ST (Tabela 12). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w 48., 54. oraz 60. miesiącu od randomizacji było wyższe w grupie IBR w porównaniu z ST (Tabela 13, Wykres 4).

Tabela 12.

Przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	IBR		ST		IBR vs ST	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p*
54,9 mies.	268	NR	269	NR	0,52 [0,34; 0,80]	0,0023

* Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

Tabela 13.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

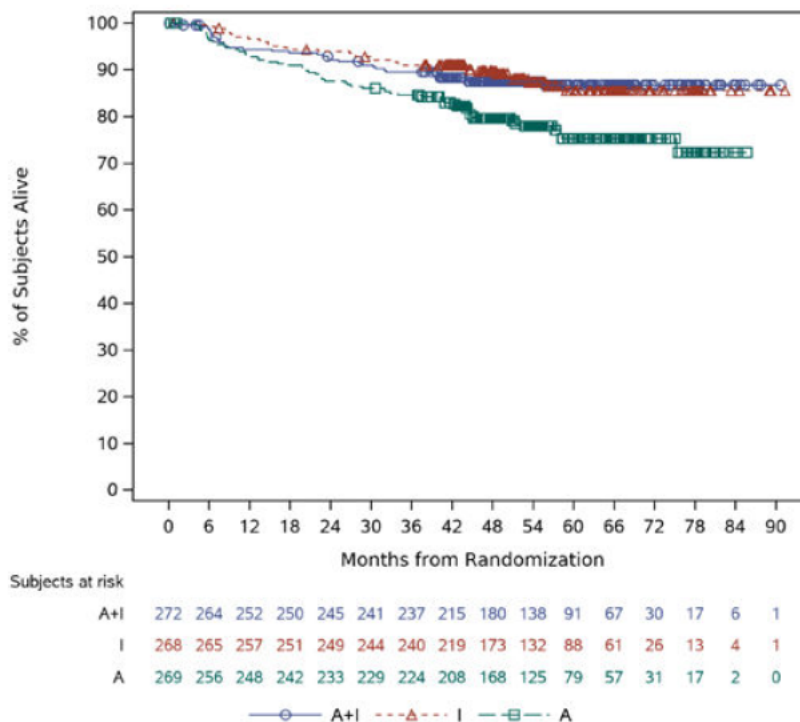
Czas od randomizacji	IBR			ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]		N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
60 mies.	268	86% [80; 90]		269	75% [69; 81]

Czas od randomizacji	IBR		ST	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
54 mies.	268	87% [82; 91]	269	78% [72; 83]
48 mies.	268	90% [85; 93]	269	80% [74; 84]

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Wykres 4.

Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [1]



Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

Źródło wykresu: Raport EMA [1].

5.4. Odpowiedź na leczenie

Leczenie zawierające IBR w porównaniu z ST obejmującą przebiecie ASCT wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tabela 14). Na leczenie IBR odpowiedziało 96% pacjentów. Stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się również z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia progresji choroby w czasie trwania badania (Tabela 14).

Odsetki pacjentów, u których doszło do uzyskania częściowej odpowiedzi po zakończeniu leczenia indukującego oraz odsetki pacjentów, u których doszło do konwersji częściowej odpowiedzi na leczenie do całkowitej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia indukującego były zbliżone w ramieniu IBR i ST (Tabela 15).

Tabela 14.

Odpowiedź na leczenie w czasie trwania badania TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy	IBR	ST	IBR vs ST		Wartość p*
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^a	258/268 (96%)	248/269 (92%)	1,044 [1,001; 1,089]* 1,044 [1,001; 1,089]	NNT = 25 [12; 667]	0,0627
Odsetek całkowitych odpowiedzi (CRR) ^b	180/268 (67%)	174/269 (65%)	1,038 [0,919; 1,173]* 1,038 [0,919; 1,173]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	0,5851
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	180/268 (67%)	174/269 (65%)	1,04 [0,92; 1,17]	RD = 0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	78/268 (29%)	74/269 (28%)	1,06 [0,81; 1,39]	RD = 0,02 [-0,06; 0,09]	bd
Stabilizacja choroby (SDi)	1/268 (<1%)	3/269 (1%)	0,33 [0,04; 3,20]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Progresja choroby (PD)	3/268 (1%)	11/269 (4%)	0,27 [0,08; 0,97]	NNT = 34 [18; 346]	bd
Brak oceny	6/268 (2%)	7/269 (3%)		nd	

* Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

a) ORR definiuje się jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią w postaci CR lub PR.

b) CRR definiuje się jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą odpowiedź w postaci CR.

Tabela 15.

Odsetki pacjentów, u których doszło do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) po zakończeniu leczenia indukującego oraz odsetki pacjentów, u których doszło do konwersji odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia indukującego w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy*	IBR	ST	IBR vs ST		Wartość p**
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
54,9 mies.	Pacjenci z częściową odpowiedzią (PR) po zakończeniu leczenia indukującego	138/268 (51%)	150/269 (56%)	0,92 [0,79; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd
	Konwersja częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) do całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) po zakończeniu leczenia indukującego	60/138 (44%)	76/150 (51%)	0,858 [0,670; 1,099]** 0,858 [0,670; 1,099]	-0,07 [-0,19; 0,04]	0,2389

* Pacjenci z brakującymi danymi po randomizacji i z odpowiedziami niemożliwymi do oceny byli traktowani jako osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.

** Wartość raportowana przez autorów badania.

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

5.5. Zdarzenia niepożądane

Interpretacja wyników odnośnie do bezpieczeństwa stosowania IBR w porównaniu z ST, obejmującą przebycie ASCT powinna być ostrożna ze względu na znaczne (5,5-krotne) różnice w czasie trwania ekspozycji na leczenie stosowane w trakcie trwania badania. Pacjenci w ramieniu IBR stosowali leczenie indukujące z zastosowaniem ibrutynibu, a następnie 2-letnie leczenie podtrzymujące ibrutynibem, natomiast chorzy w ramieniu ST po otrzymaniu leczenia indukującego przebyli ASCT. Pacjenci w obu ramionach badania mogli otrzymać leczenie podtrzymujące RTX. Ekspozycja na leczenie wyniosła 28,45 mies. w grupie leczonej IBR oraz 5,16 mies. w grupie kontrolnej ST.

Ten sam odsetek pacjentów leczonych w grupach badanej i kontrolnej zgłosił co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (99%). Stosowanie IBR w porównaniu z ST ogółem wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z COVID-19, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse event*) uznanych za związane z COVID-19, SAE ogółem oraz SAE ≥ 3 . stopnia. W grupie IBR w porównaniu z ST odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu. Należy również zauważyć, że odsetek zgonów, które zostały uznane za spowodowane przez zdarzenia niepożądane (w tym zgony raportowane w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku badanego) był dwukrotnie niższy w ramieniu IBR w porównaniu z ST (2% vs 4%). Odnośnie do bezpieczeństwa leczenia indukującego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących ogólnego profilu bezpieczeństwa terapii IBR vs ST (Tabela 16).

Wśród zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia najczęściej raportowanym zdarzeniem w obu grupach były zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem, które wystąpiły u 65% pacjentów leczonych IBR oraz 75% chorych otrzymujących ST (Tabela 17). Leczenie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3.-4. Stopnia takich jak zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba leukocytów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zapalenia błon śluzowych. Stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji COVID-19 (Tabela 17). Wśród zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia raportowanych dla leczenia indukującego, najczęściej raportowanym zdarzeniem w obu grupach były zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem, które wystąpiły u 61% pacjentów leczonych IBR oraz 58% chorych otrzymujących ST. W grupie leczonej schematem IBR odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz hipokaliemii w porównaniu z ramieniem kontrolnym (Tabela 17).

Poszczególne zdarzenia niepożądane 5. stopnia, raportowane ogółem oraz dla leczenia indukującego, dotyczyły podobnie niskich odsetków pacjentów w grupie leczonej IBR i ST. Nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IBR i ST w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 5. stopnia (Tabela 18).

Minimum jedno zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia, które zostało uznane przez badaczy za związane z ibrutinibem wystąpiło u 54% pacjentów w ramieniu IBR (Tabela 19). W ramieniu IBR nie odnotowano żadnego zdarzenia niepożądanego 5. stopnia, które zostało uznane za związane z ibrutinibem.

Badanie TRIANGLE prowadzone w populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT nie wykazało pojawienia się nowych, wcześniej nieznanых zdarzeń niepożądanych, co potwierdziła również EMA w toku procesu rejestracji schematu IBR. Agencja regulatorowa wskazała, że profil bezpieczeństwa IBR jest spójny z profilem bezpieczeństwa ibrutinibu i jest on akceptowalny we wnioskowanej populacji [1]. Wszystkie najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica® w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku [5, 21].

Tabela 16.

Ogólne bezpieczeństwo terapii w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy*	Ogółem**				Leczenie indukujące				
	IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
AE ogółem	263/265 (99%)	267/268 (99,6%)	1,00 [0,98; 1,01]	-0,004 [-0,017; 0,009]	259/265 (98%)	262/268 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	-0,0003 [-0,0254; 0,0249]	
AE ≥3. stopnia	247/265 (93%)	250/268 (93%)	1,00 [0,95; 1,05]	-0,001 [-0,043; 0,042]	228/265 (86%)	220/268 (82%)	1,05 [0,97; 1,13]	0,04 [-0,02; 0,10]	
AE uznane za związane z ibrutinibem ^c	212/265 (80%)	nd	nd	nd	148/265 (56%)	nd	nd	nd	
AE uznane za prowadzące do	zgonu ogółem ^d	6/265 (2%)	11/268 (4%)	0,55 [0,21; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,01]	1/265 (<1%)	3/268 (1%)	0,34 [0,04; 3,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	zgonu w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku badanego	4/265 (2%)	5/268 (2%)	0,81 [0,22; 2,98]	-0,004 [-0,025; 0,018]	1/265 (<1%)	0/268 (0%)	3,03 [0,12; 74,14]	0,004 [-0,007; 0,014]
	przerwania stosowania ibrutinibu	61/265 (23%)	nd	nd	nd	13/265 (5%)	nd	nd	nd
	zmniejszenia dawki ibrutinibu	43/265 (16%)	nd	nd	nd	10/265 (4%)	nd	nd	nd
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z COVID-19	AE ogółem	52/265 (20%)	5/268 (2%)	10,52 [4,27; 25,92]	NNH = 5 [4; 7]	3/265 (1%)	3/268 (1%)	1,01 [0,21; 4,97]	0,0001 [-0,0178; 0,0180]
	AE uznane za prowadzące do zgonu	4/265 (2%)	2/268 (1%)	2,02 [0,37; 10,95]	0,01 [-0,01; 0,03]	1/265 (<1%)	1/268 (<1%)	1,01 [0,06; 16,08]	0,00004 [-0,01034; 0,01042]
	SAE ogółem	23/265 (9%)	4/268 (2%)	5,82 [2,04; 16,59]	NNH = 13 [9; 28]	2/265 (1%)	2/268 (1%)	1,01 [0,14; 7,13]	0,0001 [-0,0146; 0,0147]
SAE ogółem	171/265 (65%)	123/268 (46%)	1,41 [1,20; 1,65]	NNH = 5 [3; 9]	119/265 (45%)	110/268 (41%)	1,09 [0,90; 1,33]	0,04 [-0,05; 0,12]	
SAE ≥3. stopnia	146/265 (55%)	105/268 (39%)	1,41 [1,17; 1,69]	NNH = 6 [4; 13]	90/265 (34%)	89/268 (33%)	1,02 [0,81; 1,30]	0,01 [-0,07; 0,09]	
SAE uznane za związane z ibrutinibem ^c	50/265 (19%)	nd	nd	nd	22/265 (8%)	nd	nd	nd	
Zgon ogółem	33/265 (13%)	60/268 (22%)	0,56 [0,38; 0,82]	NNT = 10 [6; 28]	x	x	x	x	

* Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. Dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie. ** W trakcie całego procesu leczenia – leczenie indukujące i leczenie podtrzymujące dla schematu IBR, a dla ramienia ST: leczenie indukujące, chemioterapia wysokodawkowa i przebyte ASCT oraz leczenie podtrzymujące. Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. Stosowano MedDRA (wersja 26.1).

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

c) W ocenie badacza. Związek przyczynowy zdarzenia niepożądanego z lekiem był oceniany wyłącznie dla ibrutinibu.

d) Dane raportowane dla chorych z AE uznanymi za prowadzące do zgonu, którzy zmarli >30 dni po zakończeniu leczenia, gdy AE uznane za prowadzące do zgonu rozpoczęło się w ciągu 30 dni po zakończeniu leczenia.

Tabela 17.

Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy*	Ogółem**				Leczenie indukujące			
	IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Ogółem	172/265 (65%)	201/268 (75%)	0,87 [0,77; 0,97]	NNT = 10 [6; 42]	162/265 (61%)	156/268 (58%)	1,05 [0,91; 1,21]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]
Neutropenia	104/265 (39%)	104/268 (39%)	1,01 [0,82; 1,25]	RD = 0,004 [-0,078; 0,087]	83/265 (31%)	85/268 (32%)	0,99 [0,77; 1,27]	RD = -0,004 [-0,083; 0,075]
Trombocytopenia	92/265 (35%)	114/268 (43%)	0,82 [0,66; 1,01]	RD = -0,078 [-0,161; 0,004]	89/265 (34%)	98/268 (37%)	0,92 [0,73; 1,16]	RD = -0,03 [-0,11; 0,05]
Niedokrwistość	57/265 (22%)	92/268 (34%)	0,63 [0,47; 0,83]	NNT = 8 [5; 19]	54/265 (20%)	59/268 (22%)	0,93 [0,67; 1,28]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]
Gorączka neutropeniczna	37/265 (14%)	71/268 (27%)	0,53 [0,37; 0,75]	NNT = 8 [5; 17]	33/265 (13%)	26/268 (10%)	1,28 [0,79; 2,09]	RD = 0,03 [-0,03; 0,08]
Leukopenia	25/265 (9%)	30/268 (11%)	0,84 [0,51; 1,39]	RD = -0,02 [-0,07; 0,03]	23/265 (9%)	22/268 (8%)	1,06 [0,60; 1,85]	RD = 0,005 [-0,043; 0,052]
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych								
Ogółem	115/265 (43%)	113/268 (42%)	1,03 [0,85; 1,25]	RD = 0,01 [-0,07; 0,10]	108/265 (41%)	96/268 (36%)	1,14 [0,92; 1,41]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]
Zmniejszona liczba płytek krwi	78/265 (29%)	89/268 (33%)	0,89 [0,69; 1,14]	RD = -0,04 [-0,12; 0,04]	75/265 (28%)	76/268 (28%)	1,00 [0,76; 1,31]	RD = -0,001 [-0,077; 0,076]
Zmniejszona liczba neutrofilii	64/265 (24%)	62/268 (23%)	1,04 [0,77; 1,42]	RD = 0,01 [-0,06; 0,08]	55/265 (21%)	51/268 (19%)	1,09 [0,78; 1,53]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]
Zmniejszona liczba leukocytów	17/265 (6%)	36/268 (13%)	0,48 [0,28; 0,83]	NNT = 14 [8; 50]	16/265 (6%)	24/268 (9%)	0,67 [0,37; 1,24]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]
Zwiększenie aktywności GGT	6/265 (2%)	11/268 (4%)	0,55 [0,21; 1,47]	RD = -0,02 [-0,05; 0,01]	x	x	x	x
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	3/265 (1%)	2/268 (1%)	1,52 [0,26; 9,01]	RD = 0,004 [-0,013; 0,020]	3/265 (1%)	2/268 (1%)	1,52 [0,26; 9,01]	RD = 0,004 [-0,013; 0,020]
Infekcje i infestacje								
Ogółem	72/265 (27%)	56/268 (21%)	1,30 [0,96; 1,76]	RD = 0,06 [-0,01; 0,14]	32/265 (12%)	23/268 (9%)	1,41 [0,85; 2,34]	RD = 0,03 [-0,02; 0,09]
Zapalenie płuc	14/265 (5%)	10/268 (4%)	1,42 [0,64; 3,13]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	x	x	x	x
COVID-19	10/265 (4%)	2/268 (1%)	5,06 [1,12; 22,86]	NNH = 33 [18; 195]	x	x	x	x
Półpasiec	1/265 (<1%)	0/268 (0%)	3,03 [0,12; 74,14]	RD = 0,004 [-0,007; 0,014]	x	x	x	x
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1/265 (<1%)	1/268 (<1%)	1,01 [0,06; 16,08]	RD = 0,00004 [-0,01034; 0,01042]	x	x	x	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Ogółem	43/265 (16%)	40/268 (15%)	1,09 [0,73; 1,61]	RD = 0,01 [-0,05; 0,07]	38/265 (14%)	19/268 (7%)	2,02 [1,20; 3,42]	NNH = 13 [8; 49]
Hipokaliemia	17/265 (6%)	12/268 (5%)	1,43 [0,70; 2,94]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	16/265 (6%)	4/268 (2%)	4,05 [1,37; 11,94]	NNH = 22 [12; 75]
Hipomagnezemia	1/265 (<1%)	2/268 (1%)	0,51 [0,05; 5,54]	RD = -0,004 [-0,016; 0,009]	x	x	x	x

Punkt końcowy*	Ogółem**				Leczenie indukujące			
	IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe								
Ogółem	39/265 (15%)	69/268 (26%)	0,57 [0,40; 0,81]	NNT = 9 [6; 23]	31/265 (12%)	30/268 (11%)	1,05 [0,65; 1,68]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]
Biegunka	14/265 (5%)	16/268 (6%)	0,88 [0,44; 1,78]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	11/265 (4%)	6/268 (2%)	1,85 [0,70; 4,94]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]
Nudności	11/265 (4%)	21/268 (8%)	0,53 [0,26; 1,08]	RD = -0,037 [-0,077; 0,003]	11/265 (4%)	10/268 (4%)	1,11 [0,48; 2,58]	RD = 0,004 [-0,029; 0,037]
Wymioty	11/265 (4%)	10/268 (4%)	1,11 [0,48; 2,58]	RD = 0,004 [-0,029; 0,037]	9/265 (3%)	9/268 (3%)	1,01 [0,41; 2,51]	RD = 0,0004 [-0,0303; 0,0311]
Zapalenie jamy ustnej	4/265 (2%)	21/268 (8%)	0,19 [0,07; 0,55]	NNT = 16 [10; 36]	x	x	x	x
Zaparcie	1/265 (<1%)	3/268 (1%)	0,34 [0,04; 3,22]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	1/265 (<1%)	3/268 (1%)	1,01 [0,06; 16,08]	RD = 0,00004 [-0,01034; 0,01042]
Ból brzucha	0/265 (0%)	4/268 (2%)	0,11 [0,01; 2,08]	RD = -0,015 [-0,031; 0,001]	x	x	x	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Ogółem	27/265 (10%)	50/268 (19%)	0,55 [0,35; 0,84]	NNT = 12 [7; 39]	20/265 (8%)	16/268 (6%)	1,26 [0,67; 2,39]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]
Zmęczenie	6/265 (2%)	4/268 (2%)	1,52 [0,43; 5,31]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	6/265 (2%)	3/268 (1%)	2,02 [0,51; 8,00]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie błon śluzowych	5/265 (2%)	35/268 (13%)	0,14 [0,06; 0,36]	NNT = 9 [6; 15]	x	x	x	x
Gorączka	5/265 (2%)	12/268 (5%)	0,42 [0,15; 1,18]	RD = -0,026 [-0,056; 0,004]	3/265 (1%)	5/268 (2%)	0,61 [0,15; 2,51]	RD = -0,01 [-0,03; 0,01]
Astenia	3/265 (1%)	3/268 (1%)	1,01 [0,21; 4,97]	RD = 0,0001 [-0,0178; 0,0180]	x	x	x	x
Zaburzenia układu nerwowego								
Ogółem	25/265 (9%)	14/268 (5%)	1,81 [0,96; 3,40]	RD = 0,042 [-0,002; 0,086]	16/265 (6%)	8/268 (3%)	2,02 [0,88; 4,65]	RD = 0,031 [-0,005; 0,066]
Ból głowy	3/265 (1%)	2/268 (1%)	1,52 [0,26; 9,01]	RD = 0,004 [-0,013; 0,020]	x	x	x	x
Obwodowa neuropatia czuciowa	3/265 (1%)	0/268 (0%)	7,08 [0,37; 136,38]	RD = 0,011 [-0,003; 0,026]	x	x	x	x
Parestezje	2/265 (1%)	0/268 (0%)	5,06 [0,24; 104,82]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	x	x	x	x
Polineuropatia	2/265 (1%)	0/268 (0%)	5,06 [0,24; 104,82]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	x	x	x	x
Zaburzenia naczyniowe								
Ogółem	21/265 (8%)	16/268 (6%)	1,33 [0,71; 2,49]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	14/265 (5%)	12/268 (5%)	1,18 [0,56; 2,50]	RD = 0,01 [-0,03; 0,04]
Nadciśnienie tętnicze	11/265 (4%)	12/268 (5%)	0,93 [0,42; 2,06]	RD = -0,003 [-0,038; 0,031]	x	x	x	x
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
Ogółem	21/265 (8%)	15/268 (6%)	1,42 [0,75; 2,69]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]	17/265 (6%)	12/268 (5%)	1,43 [0,70; 2,94]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
Ostre uszkodzenie nerek	12/265 (5%)	7/268 (3%)	1,73 [0,69; 4,34]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	11/265 (4%)	7/268 (3%)	1,59 [0,63; 4,04]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]

Punkt końcowy*	Ogółem**				Leczenie indukujące			
	IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia serca								
Ogółem	13/265 (5%)	9/268 (3%)	1,46 [0,64; 3,36]	RD = 0,02 [-0,02; 0,05]	5/265 (2%)	4/268 (2%)	1,26 [0,34; 4,66]	RD = 0,004 [-0,018; 0,026]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Ogółem	12/265 (5%)	6/268 (2%)	2,02 [0,77; 5,31]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	3/265 (1%)	4/268 (2%)	0,76 [0,17; 3,36]	RD = -0,004 [-0,023; 0,016]
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne								
Ogółem	12/265 (5%)	5/268 (2%)	2,51 [0,90; 7,03]	RD = 0,028 [-0,002; 0,059]	x	x	x	x
Zaburzenia układu oddechowego								
Ogółem	10/265 (4%)	17/268 (6%)	0,59 [0,28; 1,28]	RD = -0,03 [-0,06; 0,01]	6/265 (2%)	9/268 (3%)	0,67 [0,24; 1,87]	RD = -0,01 [-0,04; 0,02]
Zaburzenia słuchu i błędnika								
Ogółem	7/265 (3%)	2/268 (1%)	3,54 [0,74; 16,88]	RD = 0,019 [-0,003; 0,041]	3/265 (1%)	2/268 (1%)	1,52 [0,26; 9,01]	RD = 0,004 [-0,013; 0,020]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Ogółem	4/265 (2%)	2/268 (1%)	2,02 [0,37; 10,95]	RD = 0,01 [-0,01; 0,03]	3/265 (1%)	0/268 (0%)	7,08 [0,37; 136,38]	RD = 0,011 [-0,003; 0,026]
Wysypka	3/265 (1%)	1/268 (<1%)	3,03 [0,32; 28,98]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	x	x	x	x
Zaburzenia psychiczne								
Ogółem	2/265 (1%)	1/268 (<1%)	2,02 [0,18; 22,17]	RD = 0,004 [-0,009; 0,017]	x	x	x	x

GGT – gamma-glutamylotransferaza (ang. *Gamma-glutamyltransferase*); MedDRA – międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

* Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. Dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie.

** W trakcie całego procesu leczenia – leczenie indukujące i leczenie podtrzymujące dla schematu IBR, a dla ramienia ST: leczenie indukujące, chemioterapia wysokodawkowa i przebiecie ASCT oraz leczenie podtrzymujące. Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. Stosowano MedDRA (wersja 26.1).

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

Tabela 18.

Zdarzenia niepożądane 5. stopnia w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy*	Ogółem**				Leczenie indukujące			
	IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST		IBR ^a	ST ^b	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Infekcje i infestacje ogółem	4/265 (2%)	6/268 (2%)	0,67 [0,19; 2,36]	RD = -0,01 [-0,03; 0,02]	1/265 (<1%)	1/268 (<1%)	1,01 [0,06; 16,08]	RD = 0,00004 [-0,01034; 0,01042]
COVID-19	2/265 (<1%)	1/268 (<1%)	3,03 [0,12; 74,14]	RD = 0,004 [-0,007; 0,014]	x	x	x	x
Zapalenie płuc	0/265 (0%)	1/268 (<1%)	0,34 [0,01; 8,24]	RD = -0,004 [-0,014; 0,007]	x	x	x	x
Zaburzenia serca ogółem	1/265 (<1%)	0/268 (0%)	3,03 [0,12; 74,14]	RD = 0,004 [-0,007; 0,014]	0/265 (0%)	0/268 (0%)	1,01 [0,02; 50,78]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	0/265 (0%)	4/268 (2%)	0,11 [0,01; 2,08]	RD = -0,015 [-0,031; 0,001]	0/265 (0%)	1/268 (<1%)	0,34 [0,01; 8,24]	RD = -0,004 [-0,014; 0,007]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	0/265 (0%)	1/268 (<1%)	0,34 [0,01; 8,24]	RD = -0,004 [-0,014; 0,007]	0/265 (0%)	0/268 (0%)	1,01 [0,02; 50,78]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	0/265 (0%)	1/268 (<1%)	0,34 [0,01; 8,24]	RD = -0,004 [-0,014; 0,007]	0/265 (0%)	0/268 (0%)	1,01 [0,02; 50,78]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
Ostre uszkodzenie nerek	0/265 (0%)	1/268 (<1%)	0,34 [0,01; 8,24]	RD = -0,004 [-0,014; 0,007]	0/265 (0%)	0/268 (0%)	1,01 [0,02; 50,78]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]
Zaburzenia układu oddechowego ogółem	0/265 (0%)	2/268 (1%)	0,20 [0,01; 4,19]	RD = -0,01 [-0,02; 0,01]	0/265 (0%)	0/268 (0%)	1,01 [0,02; 50,78]	RD = 0,00 [-0,01; 0,01]

MedDRA – międzynarodowy słownik terminologii medycznej (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

* Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. Dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie.

** W trakcie całego procesu leczenia – leczenie indukujące i leczenie podtrzymujące dla schematu IBR, a dla ramienia ST: leczenie indukujące, chemioterapia wysokodawkowa i przebiecie ASCT oraz leczenie podtrzymujące.

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. Stosowano MedDRA (wersja 26.1).

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

Tabela 19.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia uznane za związane ze stosowaniem ibrutynibu występujące ogółem* u $\geq 2\%$ chorych z ramienia IBR z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy ^a	IBR ^b	
	n/N (%)	
Minimum jedno AE 3.-4. stopnia uznane za związane z ibrutynibem	143/265 (54%)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Ogółem	84/265 (32%)
	Neutropenia	56/265 (21%)
	Gorączka neutropeniczna	8/265 (3%)
	Trombocytopenia	21/265 (8%)
	Niedokrwistość	17/265 (6%)
	Leukocytoza	5/265 (2%)
	Leukopenia	1/265 (<1%)
	Ogółem	40/265 (15%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Zmniejszona liczba neutrofili	31/265 (12%)
	Zmniejszona liczba płytek krwi	18/265 (7%)
	Zmniejszona liczba leukocytów	9/265 (3%)
	Ogółem	25/265 (9%)
Infekcje i infestacje	Zapalenie płuc	7/265 (3%)
	Półpasiec	1/265 (<1%)
	Ogółem	11/265 (4%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	7/265 (3%)
	Ogółem	8/265 (3%)
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	8/265 (3%)
	Ogółem	8/265 (3%)
Zaburzenia układu nerwowego		6/265 (2%)
Zaburzenia naczyniowe		6/265 (2%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		7/265 (3%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		7/265 (3%)

* Obejmuje leczenie indukujące i leczenie podtrzymujące ibrutynibem w schemacie IBR. Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. Stosowano MedDRA (wersja 26.1).

a) Pacjenci byli zliczani tylko raz dla danego zdarzenia niepożądanego (raportowano najwyższy stopień), niezależnie od liczby jego wystąpień. Związek przyczynowy zdarzenia niepożądanego z lekiem był oceniany wyłącznie dla ibrutynibu.

b) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu opublikowanych na stronach:

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

Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa dotyczyły występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, uszkodzenia i zaburzeń funkcji wątroby, zaburzeń funkcji nerek i infekcji (Tabela 20).

W Aneksie (Aneks F.1) zostały przedstawione dane agencji EMA, które zostały pobrane z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku [23].

Ponadto w Aneksie (Aneks F.2) zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich [24]. W Aneksie (Aneks F.3) zostały również przedstawione dane agencji FDA (FAERS) [25].

Tabela 20.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ibrutynibu

Data	Treść komunikatu	Ref.
URPL		
Listopad 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	[26]
MHRA		
Listopad 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	[27]
Sierpień 2017	Doniesienia o występowaniu tachykardii komorowej, ryzyka reaktywacji zapalenia wątroby typu B i zakażeń oportunistycznych	[28]
EMA		
Kwiecień 2025	Nowy sygnał: kaszel	[29]
Czerwiec 2024	Zalecenie aktualizacji ChPL: informacja o zapaleniu naczyń skórnych	[30]

Data	Treść komunikatu	Ref.
Czerwiec 2023	Zalecenie aktualizacji ChPL: informacja o ostrym zapaleniu nerek i ziarniak ropny	[31]
Lipiec, maj, styczeń 2022	Aktualizacja ChPL: dodanie ostrzeżeń i informacji na temat śmiertelnych i poważnych zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca	[32–34]
Czerwiec 2021	Zalecenie aktualizacji ChPL: informacja o zdarzeniach niepożądanych dotyczących funkcji wątroby; informacja o krwawieniu z oka	[35]
Październik, lipiec 2020	Nowy sygnał: WZW E	[36, 37]
FDA		
Kwiecień–czerwiec 2025	Nowy sygnał: choroby paznokci i łożyska paznokcia	[38]
Styczeń–marzec 2023	Nowy sygnał: polekowe uszkodzenie wątroby	[39]
Lipiec–sierpień 2017	Nowy sygnał: arytmia komorowa Nowy sygnał: hepatotoksyczność (brak konieczności podejmowania działań)	[40]
Październik–grudzień 2016	Nowy sygnał: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem <i>Pneumocystis jirovecii</i>	[41]

7. Wnioski

Leczenie ibrutinibem i chemioimmunoterapią w etapie indukcji, a następnie leczenie podtrzymujące ibrutinibem stanowi wysoce skuteczną opcję terapeutyczną dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z MCL, którzy spełniają kryteria do przebycia przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Wyniki badania TRIANGLE potwierdzają istotny klinicznie i statystycznie bardzo dobry efekt terapeutyczny uzyskany dzięki leczeniu ibrutinibem w porównaniu ze schematem leczenia zawierającym znacznie obciążającą pacjenta procedurę ASCT.

W ramach badania klinicznego III fazy TRIANGLE wykazano, że stosowanie IBR w porównaniu z terapią standardową obejmującą przebycie ASCT u wcześniej nieleczonych chorych z MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT jest związane z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów, pozwalając na redukcję ryzyka zgonu o blisko połowę ($HR = 0,52$ [0,34; 0,80]).

Terapia IBR w porównaniu z postępowaniem standardowym z ASCT wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie redukcją ryzyka niepowodzenia leczenia definiowanego jako wystąpienie zgonu, progresji lub stabilizacji choroby. U pacjentów otrzymujących IBR w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ST uzyskano znamienne statystycznie 35-procentową redukcję ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. mediana przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta zarówno w ramieniu IBR jak i ST. Przewaga IBR nad ST w zakresie przedłużenia przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia dotyczyła całej analizowanej populacji badania TRIANGLE, niezależnie od obecności lub braku porównywanych cech pacjentów, w tym także niezależnie od stosowania lub niestosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej.

Znamienne statystycznie przewagę IBR nad ST odnotowano także w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby. Co więcej, leczenie IBR w porównaniu z ST wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w czasie trwania badania. Ogólna odpowiedź na leczenie wystąpiła u bardzo wysokiego odsetka pacjentów w ramieniu IBR (96%).

Ibrutinib jest już zarejestrowany przez EMA, a także refundowany w Polsce w opornym lub nawrotowym MCL, a także w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL), stąd jego profil bezpieczeństwa jest już bardzo dobrze przebadany i poznany, także przez polskich ekspertów klinicznych z zakresu hematologii. Stosowanie ibrutinibu w skojarzeniu z innymi lekami było już przedmiotem badań wśród chorych z MCL o różnym stopniu zaawansowania i historii leczenia [7, 42–44].

Interpretacja wyników badania TRIANGLE odnośnie do bezpieczeństwa stosowania IBR w porównaniu z ST obejmującą przebycie ASCT powinna być jednak bardzo ostrożna ze względu na znaczne różnice odnośnie do ekspozycji na leczenie stosowane w trakcie trwania badania, która wyniosła 28,45 mies. w grupie leczonej IBR oraz 5,16 mies. w ramieniu ST dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies., na co zwróciła uwagę także EMA.

Leczenie IBR w porównaniu z ST było związane z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z COVID-19, SAE uznanych za związane z COVID-19, SAE ogółem oraz SAE ≥ 3 . stopnia. Należy jednak podkreślić, że stosowanie IBR w porównaniu z ST, obejmującą przebycie ASCT wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu. Wśród zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia raportowanych dla leczenia indukującego częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych IBR i ST była porównywalna. Podczas leczenia indukującego terapia schematem IBR w porównaniu z ST była związana z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii. Leczenie IBR w porównaniu z ST było natomiast związane z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia takich jak niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba leukocytów w badaniach laboratoryjnych, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błon śluzowych. Stosowanie IBR w porównaniu z ST, obejmującą ASCT wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji COVID-19.

Badanie TRIANGLE prowadzone w populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT nie wykazało pojawienia się nowych, wcześniej nieznanych zdarzeń niepożądanych, co potwierdziła również EMA w toku procesu rejestracji schematu IBR. Agencja regulatorowa wskazała, że profil bezpieczeństwa IBR jest spójny z profilem bezpieczeństwa ibrutinibu i jest on akceptowalny we wnioskowanej populacji [1]. Wszystkie najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica® w sekcji specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku [5, 21].

Wysoka skuteczność i dobra tolerancja schematu z ibrutinibem mają wysoki potencjał do poprawy jakości życia pacjentów z MCL poprzez zmianę dotychczasowego paradygmatu i standardu leczenia, umożliwiając uniknięcie obciążającej dla pacjenta i związanej z licznymi powikłaniami procedury ASCT.

4. Leczenie podtrzymujące RTX nie zostało pierwotnie uwzględnione jako terapia stosowana w ramach badania TRIANGLE. Po opublikowaniu wyników badania LyMa [45], wskazujących na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania takiej terapii, leczenie podtrzymujące RTX zostało wdrożone w trakcie trwania badania dla wszystkich ramion, zgodnie z krajowymi wytycznymi terapeutycznymi w każdym ośrodku badawczym. Leczenie podtrzymujące RTX otrzymało 60% pacjentów w ramieniu IBR i 63% chorych stosujących ST. W raporcie EMA wskazano, że leczenie podtrzymujące RTX stanowi standard leczenia u młodszych pacjentów spełniających kryteria do ASCT [1].

Niemniej wyniki badania TRIANGLE potwierdziły wysoką skuteczność leczenia IBR względem ST w podgrupach pacjentów zarówno nieleczonych jak i stosujących terapię podtrzymującą RTX (Rozdz. 5.1.1).

5. W badaniu TRIANGLE nie raportowano danych dotyczących jakości życia pacjentów z MCL. Warto jednak podkreślić, że w badaniu nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa, a ibrutinib jest lekiem o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie stosowanie schematu z ibrutinibem ma wysoki potencjał do poprawy jakości życia pacjentów z MCL poprzez zmianę dotychczasowego standardu leczenia i możliwość uniknięcia obciążającej procedury ASCT:
- Agencja regulatorowa EMA wskazała, że korzyści ze stosowania IBR w porównaniu z ST przewyższają ryzyko związane z jego przyjmowaniem, ponieważ schemat IBR ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane są łatwe do opanowania w warunkach klinicznych [1].
 - W wydanych zaleceniach praktyki klinicznej podkreśla się, że dotychczasowe leczenie standardowe obejmujące przebycie ASCT stanowi suboptymalną, bardzo obciążającą pacjenta opcję terapeutyczną związaną z szeregiem powikłań. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowane jest zastosowanie schematu zawierającego inhibitor kinazy Brutona – ibrutinib, bez procedury ASCT [46–51].
 - Przebycie ASCT jest związane z kilkoma etapami mającymi duży wpływ na funkcjonowanie pacjenta. Przed procedurą przeszczepu należy przeprowadzić mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, a następnie pacjent otrzymuje chemioterapię wysokodawkową. Związany z tym pobyt chorego w szpitalu może trwać nawet kilka tygodni [48, 52–54].

- d. Procedura związana z przebyciem ASCT obejmuje zastosowanie między innymi wysokodawkowej chemioterapii, która cechuje się silną toksycznością. Chemioterapia wysokodawkowa może się wiązać z występowaniem szeregu ostrych objawów toksycznych, w tym infekcji, zapalenia błony śluzowej czy poważnych zdarzeń niepożądanych takich jak trombocytopenia oraz neutropenia. Ponadto, chorzy, którzy byli leczeni chemioterapią wysokodawkową odczuwają długoterminowe skutki leczenia. Stosowanie chemioterapii u pacjentów z MCL może prowadzić do uszkodzenia układu nerwowego, układu rozrodczego oraz narządów takich, jak serce, wątroba czy płuca [55–58]. Ponadto, u pacjentów u których przed przebyciem ASCT zastosowano chemioterapię wysokodawkową wzrasta ryzyko wystąpienia wtórnych procesów nowotworowych [54, 59].
- e. Przebycie ASCT jest również obciążające dla pacjenta – u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w ciągu 100 dni od ASCT są infekcje [55, 60].
- f. Przebycie ASCT wiąże się również z ryzykiem wczesnego zgonu, występującego u 2–7% pacjentów w ciągu 100 dni po jego wykonaniu [57, 58, 61, 62].
- g. Stosowanie wysokodawkowej chemioterapii, a następnie przebycie ASCT przez chorych z MCL jest związane z ryzykiem późnych powikłań. W badaniu obejmującym 399 norweskich pacjentów, którzy przeszli ASCT, dla mediany wynoszącej 8 lat od przeprowadzenia przeszczepu wykazano, że u 98% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno umiarkowane późne zdarzenie niepożądane, a u 56% chorych odnotowano wystąpienie późnych ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu [63]. U pacjentów z chłoniakiem, u których przeprowadzono ASCT częściej, niż w populacji ogólnej odnotowano występowanie: zaćmy, niedoczynności tarczycy, osteoporozy, zastoinowej niewydolności serca, suchości w ustach, duszności wysiłkowej oraz zaburzeń neurosensorycznych [64].

9. Dyskusja

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. Mantle cell lymphoma) jest chorobą rzadką i nieuleczalną o złym rokowaniu, charakteryzującą się nawrotami i skracającymi się okresami kolejnych remisji [48]. Celem terapii MCL jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie i długiej remisji choroby na możliwie jak najwcześniejszym etapie ścieżki terapeutycznej, a w efekcie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. [48]. Zgodnie z treścią najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, stosowanie ibrutynibu w skojarzeniu z indukującą immunochemioterapią, a następnie terapii podtrzymującej ibrutynibem, jest preferowaną opcją terapeutyczną. W wytycznych wskazano, że do zmiany paradygmatu leczenia – tj. możliwości uniknięcia leczenia z wykorzystaniem ASCT – przyczyniły się wyniki badania TRIANGLE, w którym wykazano, że stosowanie schematu z ibrutynibem (IBR) w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia obejmującymi przebyte przeszczepienia, jest związane z korzyścią kliniczną odnośnie do skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii [46, 47, 49–51]. Pacjenci z MCL spełniający kryteria do ASCT w 1. linii leczenia nie mają obecnie w Polsce dostępu do terapii ibrutynibem, rekomendowanej w międzynarodowych wytycznych [46, 47, 49–51, 65].

Ibrutynib (Imbruvica®) to silny, małocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona [1, 21]. Został po raz pierwszy zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i otrzymał od FDA oznaczenie terapii przełomowej [66, 67]. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) zarejestrowała ibrutynib po raz pierwszy w 2014 roku [68]. Liczne badania kliniczne oraz badania efektywności rzeczywistej przeprowadzone w ciągu 12 lat od daty pierwszej rejestracji ibrutynibu wspierają jego stosowanie w populacji pacjentów z MCL [7, 42–44]. W lipcu 2025 roku EMA podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Imbruvica® o wdrożenie terapii ibrutynibem w pierwszej linii leczenia u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT. Ibrutynib jest stosowany w schemacie IBR, który obejmuje stosowanie tego leku w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub ze schematem R-DHA0x przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii podtrzymującej. Zgodnie z krajowymi wytycznymi praktyki klinicznej w ramach leczenia podtrzymującego możliwe jest również zastosowanie rytuksymabu. Produkt leczniczy Imbruvica® stał się tym samym pierwszą ukierunkowaną molekularnie terapią stosowaną w 1. linii u pacjentów z MCL, spełniających kryteria do ASCT [2, 44].

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IBR stosowanego u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono, że w aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest terapia standardowa (ST) obejmująca refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii i chemioterapii: R-CHOP na przemian z R-DHAP, R-CHOP na przemian z R-DHA0x, R-CHOP na przemian z R-HAD, RB, R-CHOP, R-BAC oraz Hyper-CVAD, a następnie przebyte ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie randomizowane III fazy – TRIANGLE, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo

schematu IBR w porównaniu z ST obejmującą ASCT w leczeniu chorych z nowo zdiagnozowanym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT. Badanie miało charakter wieloośrodkowy, w tym 7 ośrodków było zlokalizowanych w Polsce. Badanie TRIANGLE obejmowało trzy ramiona obejmujące schemat IBR, ASCT (ST) oraz IBR + ASCT, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramiona IBR, zgodne z dawkowaniem zarejestrowanym przez EMA [21] oraz ST, [REDACTED]

Badanie TRIANGLE stanowiło podstawę rejestracji schematu IBR przez EMA we wnioskowanym wskazaniu. W ramach badania zrandomizowano 870 pacjentów, dla których przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT). Ze względów formalnych, wynikających z wejścia w życie Rozporządzenia Ogólnego o Ochronie Danych Osobowych, nie udało się uzyskać wymaganej ponownej zgody 61 chorych. Z tego powodu wariant ITT został zawężony do wariantu z pełnego zestawu analiz (FAS). Analizy odnośnie do skuteczności oraz bezpieczeństwa zostały przeprowadzone przez autorów badania dla obu wariantów (ITT, FAS). Agencja regulatorowa EMA oceniła, że wyjściowe cechy demograficzne pacjentów w badaniu były porównywalne dla obu wariantów w zakresie charakterystyk wyjściowych. W raporcie EMA wskazano, że podjęto wszelkie starania, aby uzyskać ponowną zgodę wszystkich uczestników badania i uznano, że ryzyko błędu selekcji, związane z koniecznością uzyskania ponownej zgody pacjentów w badaniu TRIANGLE było niskie i mało prawdopodobne [1].

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu TRIANGLE było przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS). Autorzy badania wskazali, że FFS w porównaniu z PFS, które obejmuje wystąpienie zgonu lub progresji choroby, jest bardziej rygorystycznym punktem końcowym, bo uwzględnia jeszcze ustabilizowanie się choroby. Stabilizacja choroby u pacjentów z MCL jest związana z niekorzystnym rokowaniem i stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii ratunkowej (ang. *salvage therapy*) [7]. Agencja regulatorowa EMA w oparciu o dane dostępne dla FFS w lipcu 2025 roku podjęła decyzję o zatwierdzeniu IBR we wnioskowanym wskazaniu [2]. Agencja wskazała, że biorąc pod uwagę podejście terapeutyczne stosowane u pacjentów spełniających kryteria do ASCT w momencie rozpoczęcia badania TRIANGLE, FFS stanowiło odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy [1].

Pierwotny plan statystyczny przewidywał test jednostronny sprawdzający wyższość ramienia ST nad IBR, jednak hipoteza zerowa nie została potwierdzona ($p = 0,9979$), w związku z czym przeprowadzono uprzednio zaplanowane analizy, w których potwierdzono przewagę schematu IBR nad ST ($p = 0,004$ dla mediany okresu obserwacji 31 mies. i $p = 0,0102$ dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 53 mies.). Hierarchiczne testy statystyczne wykazały przewagę interwencji IBR nad ST, a wyniki dla porównania tych interwencji przedstawiono w niniejszej analizie klinicznej.

W badaniu TRIANGLE wykazano, że stosowanie IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR = 0,52 [0,34; 0,80]), wydłużeniem czasu wolnego od niepowodzenia leczenia (stratyfikowany model regresji Cox'a: HR = 0,64 [0,43; 0,95] i MUE: HR = 0,65 [0,44; 0,97]) oraz wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby (stratyfikowany model regresji Cox'a: HR = 0,63 [0,42; 0,95] i MUE: HR = 0,64 [0,43; 0,97]). EMA w trakcie procesu

rejestracji terapii wskazała, że uzyskany efekt w obrębie FFS ma znaczenie nie tylko statystyczne, ale i kliniczne. Ponadto stosowanie IBR w porównaniu z terapią standardową, obejmującą przebycie ASCT wiąże się również z istotną statystycznie przewagą w odniesieniu do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,044 [1,001; 1,089]; NNT = 25 [12; 667]) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby (RR = 0,27 [0,08; 0,97]; NNT = 34 [18; 346]).

W badaniu TRIANGLE Mediana czasu ekspozycji na schemat IBR wyniosła 28,45 mies. w porównaniu z medianą czasu ekspozycji na ST wynoszącą 5,16 mies. Dane dla bezpieczeństwa nie zostały skorygowane ze względu na różnice czasu trwania ekspozycji na przydzielone leczenie [1]. Należy mieć to na uwadze podczas interpretowania profilu bezpieczeństwa terapii IBR i porównania jej z ST. Warto podkreślić, że profil bezpieczeństwa schematu IBR w badaniu TRIANGLE był akceptowalny i jest już dobrze poznany przez klinicystów – ibrutinib i leki zawarte w schematach immunochemioterapii są już stosowane w praktyce klinicznej, także w Polsce.

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 54,9 mies. odnotowano, że stosowanie schematu IBR w porównaniu z ST wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia m.in. zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z COVID-19 i SAE uznanych za związane z COVID-19. W trakcie trwania badania TRIANGLE doszło do pandemii COVID-19. Ekspozycja na leczenie była ponad 5-krotnie dłuższa w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, co mogło przełożyć się na wyższe odsetki pacjentów w ramieniu IBR w porównaniu z ST, u których raportowano zdarzenia niepożądane uznane za związane z COVID-19. Należy jednocześnie podkreślić, że Agencja regulatorowa EMA wskazała, że profil bezpieczeństwa schematu leczenia zawierającego ibrutinib jest on akceptowalny we wnioskowanej populacji [1].

Jak wskazują europejskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez zespół międzynarodowych ekspertów z EHA i EU MCL network (2025), negatywizacja MRD jest punktem końcowym stosowanym w badaniach klinicznych nad MCL i ma ona znaczenie prognostyczne. Ocena negatywizacji MRD ma znaczenie prognostyczne [46]. Negatywizacja MRD stanowiła jeden z eksploracyjnych punktów końcowych w badaniu TRIANGLE. W publikacji Khouja 2025b wykazano, że w połowie czasu trwania leczenia indukującego w badaniu TRIANGLE istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych ibrutinibem (ramiona IBR oraz IBR + ASCT) uzyskało negatywizację MRD, w porównaniu z odsetkiem raportowanym w grupie kontrolnej (negatywizacja MRD w krwi obwodowej: 81% vs 67%; $p = 0,00034$; negatywizacja MRD w krwi obwodowej i w szpiku kostnym: 77% vs 62%; $p = 0,0021$). Odnosnie do uzyskania negatywizacji MRD pod koniec leczenia indukującego, odnotowano numeryczną przewagę schematów zawierających ibrutinib (IBR, IBR + ASCT) nad schematem ST (negatywizacja MRD w krwi obwodowej: 92% vs 87%; $p = 0,11$; negatywizacja MRD w krwi obwodowej i w szpiku kostnym: 77% vs 71%; $p = 0,11$) [13].

Leczenie podtrzymujące RTX nie zostało pierwotnie uwzględnione jako interwencja stosowana w ramach badania TRIANGLE. W związku z przewidywanym opublikowaniem wyników badania LyMa [45] w trakcie trwania badania TRIANGLE, w protokole badania przewidziano możliwość włączenia RTX

w ramach leczenia podtrzymującego, zgodnie z krajowymi wytycznymi terapeutycznymi w każdym ośrodku badawczym. EMA wskazała, że odsetek pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące RTX był zrównoważony pomiędzy grupami (odpowiednio 60% w ramieniu IBR i 63% w grupie kontrolnej) [1]. W wyniku przeprowadzonych w badaniu TRIANGLE analiz warstwowych odnośnie do przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia nie stwierdzono natomiast interakcji pomiędzy podgrupami pacjentów zarówno nieleczonych jak i stosujących terapię podtrzymującą RTX (Rozdz. 5.1.1). Ponadto w publikacji Ladetto 2024 dla mediany okresu obserwacji 48 mies. wykazano, że korzyść kliniczna płynąca ze stosowania leczenia podtrzymującego RTX w badaniu TRIANGLE była spójna w ramionach IBR i ST. Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 48. mies. od randomizacji był wyższy u chorych z ramienia IBR, którzy otrzymali RTX w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu z odsetkiem raportowanym u pacjentów z ramienia IBR, którzy nie stosowali tego leku (86% vs 76%; $p = 0,016$). Estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby w 48. mies. od randomizacji był również wyższy u chorych otrzymujących RTX w ramach leczenia podtrzymującego w grupie ST, w porównaniu z odsetkiem raportowanym u pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie stosowali tego leczenia (83% vs 54%; $p < 0,001$) [14].

W badaniu TRIANGLE nie odnotowano nowych, niespodziewanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem RTX w ramach leczenia podtrzymującego. Stosowanie RTX w ramach leczenia podtrzymującego wiązało się z nieznacznym wzrostem raportowanych odsetków powikłań infekcyjnych ≥ 3 . stopnia u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące RTX w danym ramieniu badania, w porównaniu z chorymi nie stosującymi tego leczenia (IBR: 25% vs 12% i ST: 19% vs 1%). Leczenie podtrzymujące RTX wiązało się również z toksycznością hematologiczną ≥ 3 . stopnia – w ramieniu IBR była ona raportowana u zbliżonego odsetka pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących RTX w ramach leczenia podtrzymującego (27% vs 23%), podczas gdy w ramieniu ST zdarzenia te występowały u wyższego odsetka chorych stosujących leczenie podtrzymujące RTX w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi RTX (28% vs 11%) [14]. Powyższe potwierdza zasadność stosowania ibrutynibu i rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych z nowozdiagnozowanym MCL.

Francuska oraz kanadyjska agencja HTA opublikowały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania schematu IBR w pierwszej linii leczenia u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT [69, 70]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowane jest zastosowanie schematu zawierającego inhibitor kinazy Brutona, bez procedury ASCT. Rekomendowana terapia obejmuje stosowanie leczenia indukującego ibrutynibem w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAox, a następnie monoterapii podtrzymującej ibrutynibem i opcjonalnego leczenia podtrzymującego rytuksymabem [46–51].

Przeprowadzenie ASCT u pacjentów z MCL jest związane ze znacznym obciążeniem dla chorego, które obejmuje między innymi ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu, czy krótko- i długoterminowej toksyczności leczenia. Procedura ASCT jest związana z pogorszeniem jakości życia chorego, obciążeniem pacjenta kilkuetapową procedurą związaną z przebyciem ASCT, toksycznością

wysokodawkowej chemioterapii, ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów po przebyciu wysokodawkowej chemioterapii, koniecznością długotrwałej hospitalizacji, ryzykiem zgonu po przebyciu ASCT, zwiększonym ryzykiem infekcji, w tym tych zagrażających życiu oraz występowaniem wczesnych i późnych powikłań leczenia [54, 59, 63, 71, 72].

Podsumowując, w związku z tym, że ASCT stanowi obecnie jedynie suboptymalną opcję terapeutyczną u pacjentów spełniających kryteria do przebycia ASCT, istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępu do skuteczniejszych terapii pierwszej linii MCL, umożliwiających opóźnienie progresji, uzyskanie długotrwałej oraz głębokiej odpowiedzi na leczenie oraz przedłużenie przeżycia pacjentów przy akceptowalnym poziomie toksyczności [46, 73]. Schemat IBR stanowi odpowiedź na tą potrzebę medyczną, ponieważ jest on wysoce skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, zalecaną przez międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej do stosowania w 1. linii leczenia w populacji chorych z nowo rozpoznany MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT. Stosowanie schematu z ibrutinibem ma również wysoki potencjał odnośnie do poprawy jakości życia pacjentów poprzez zmianę dotychczasowego standardu leczenia i możliwość uniknięcia obciążającej i związanej z licznymi powikłaniami procedury ASCT.

10. Ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Tabela 21.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [4]

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	AKL Rozdz. 3 Aneks A
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Nie dotyczy*
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 1.2, 2
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii	Rozdz. 1.2, 2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
8. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z innymi technologiami opcjonalnymi	Rozdz. 1.2
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3, 4
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks B
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5, Aneks D, E
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Aneks F
§ 4.4	
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [5].

* W ramach przeprowadzonych przeszukań nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych.

Bibliografia

1. EMA. (2025) Assessment report. Imbruvica. International non-proprietary name: Ibrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0092EMA/CHMP/200822/2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.1.2026).
2. European Commission. (2025) Commission implementing decision of 18.7.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2014)7873 final for "IMBRUVICA - Ibrutinib", a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250718166888/dec_166888_en.pdf (2.3.2026).
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (6.2.2026).
4. Ministerstwo Zdrowia. (2023) 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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>. (6.2.2026).
6. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> (6.2.2025).
7. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, et al. (2024) Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00184-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext). *Lancet* 403(10441):2293–2306.
8. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote VK, Donnarumma D, Shpilberg O, da Silva MG, Leppä S, Jiang L, et al. (2024) Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. Dostęp: [https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/240/530925/Role-of-Autologous-Stem-Cell-Transplantation-in & prezentacja konferencyjna](https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/240/530925/Role-of-Autologous-Stem-Cell-Transplantation-in-%20prezentacja%20konferencyjna). *Blood* 144(Supplement 1):240.
9. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote VKJ, Celli M, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, et al. (2022) Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. Dostęp: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/1490022/Efficacy-and-Safety-of-Ibrutinib-Combined-with>. *Blood* 140(Supplement 1):1–3.
10. Dreyling M, Ladetto M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Mey U, Szymczyk M, Hutchings M, Kolstad A, Verhoef G, Trneny M, Gomes da Silva M, Pott C, Klapper W, Unterhalt M, et al. (2019) Triangle: Autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/ara-c Containing Induction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European MCL Network Trial. Dostęp: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2816/423504/Triangle-Autologous-Transplantation-after-a. *Blood* 134(Supplement_1):2816.
11. Guttmair K, Reinke S, Bea S, Campo E, Ladetto M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg W, et al. (2025) 267. Evaluation of established prognostic markers in younger mantle cell lymphoma patients under ibrutinib containing regimens- an analysis embedded in the multiply project. Dostęp: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hon.70094_267. *Hematological Oncology* 43(S3):e267_70094.
12. Khouja M, Genuardi E, Ferrero S, Laqua A, Alessandria B, Verhagen OJHM, Homburg CHE, Sanz RG, Medina Herrera A, van der Velden VHJ, da Silva MG, Gameiro P, Doorduijn J, Giné E, Visco C, et al. (2025) Noninvasive genotyping and early disease dynamics demonstrate the efficacy of ibrutinib in combination with immunochemotherapy in patients with mantle cell lymphoma treated in the TRIANGLE trial. Dostęp: <https://www.nature.com/articles/s41375-025-02787-0>. *Leukemia* 40(1):95–105.
13. Khouja M, Jurinovic V, Ferrero S, Genuardi E, Kehden B, Civita AM, Niemann CU, Sanz RG, Herrera AM, Homburg C, Verhagen OJ, van der Velden VH, Kubetzko S, Fronkova E, Gameiro P, et al. (2025) 137. Ibrutinib

- Added to Mcl Treatment Has Strong Impact on Mrd Response and Disease Kinetics: Results from the Triangle Trial. Dostęp: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.70093_137. *Hematological Oncology* 43(S3):e137_70093.
14. Ladetto M, Gutmair K, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote VK, Stefani PM, Horowitz NA, da Silva MG, Leppä S, et al. (2024) Impact of Rituximab Maintenance Added to Ibrutinib-Containing Regimens with and without ASCT in Younger, Previously Untreated MCL Patients: An Analysis of the Triangle Data Embedded in the Multiply Project. Dostęp: <https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/237/530928/Impact-of-Rituximab-Maintenance-Added-to-Ibrutinib>. *Blood* 144(Supplement 1):237.
 15. Ragaini S, Moia R, Gutmair K, Khouja M, Genuardi E, Nabki J, Nakov P, Drandi D, Homburg CH, García-Sanz R, Gameiro P, Froňková E, Schaefer B, Montana C, Al Deeban B, et al. (2025) 265. Impact of IGHV repertoire after ibrutinib containing regimens in younger untreated mcl patients: an analysis of the TRIANGLE data embedded in the multiply project. Dostęp: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.70094_265. *Hematological Oncology* 43(S3):e265_70094.
 16. Ragaini S, Gutmair K, Moia R, Khouja M, Genuardi E, Nabki J, Nakov P, Drandi D, Homburg CHE, García-Sanz R, Gameiro P, Froňková E, Schaefer B, Montana C, AL Deeban B, et al. (2025) Prognostic impact of specific IGHV rearrangements in younger untreated Mantle Cell Lymphoma patients is independent of p53 alterations and may be modified by ibrutinib-based regimens: Insights from the TRIANGLE trial within the MULTIPLY project. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497125080462>. *Blood* 146:5299.
 17. International Clinical Trials Registry Platform. Search Portal. (2024) CTIS2024-511235-10-00. Autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma – a randomized European MCL Network trial. Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511235-10-00> (27.1.2026).
 18. International Clinical Trials Registry Platform. Search Portal. (2017) NL-OMON55612. HOVON 133 MCL/TRIANGLE: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma - a randomized European MCL Network trial. Dostęp: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55612> (27.1.2026).
 19. clinicaltrials.gov. (2017) NCT02858258. Autologous Transplantation After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European Mcl Network Trial. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02858258> (27.1.2026).
 20. EU Clinical Trials Register. (2017) EUCTR2014-001363-12. autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma – a randomized European MCL Network trial. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001363-12/PL> (27.1.2026).
 21. EMA. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf (23.2.2026).
-
23. EMA. EudraVigilance. Dostęp: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# (9.3.2026).
 24. WHO. VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (9.3.2026).
 25. FAERS. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> (9.3.2026).
 26. URPL. (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/sites/default/files/Komunikat%20Imbruvica%202.11.2022_0.pdf (9.3.2026).
 27. MHRA. (2022) Imbruvica (ibrutinib): New risk minimisation measures, including dose modification recommendations, due to the increased risk for serious cardiac events. Dostęp: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/63936d3be90e0769b493a188/Imbruvica_ibrutinib_-_new_risk_minimisation_measures_including_dose_modification_recommendations.pdf (9.3.2026).
 28. MHRA. (2017) Ibrutinib (Imbruvica ▼): reports of ventricular tachyarrhythmia; risk of hepatitis B reactivation and of opportunistic infections. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ibrutinib-imbruvica-reports-of-ventricular-tachyarrhythmia-risk-of-hepatitis-b-reactivation-and-of-opportunistic-infections> (9.3.2026).
 29. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for PRAC meeting on 07-10 April 2025. 29 May 2025. EMA/PRAC/169632/2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-07-10-april-2025_en.pdf (9.3.2026).
 30. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for the meeting on 10-13 June 2024. 8 August 2024. EMA/PRAC/343192/2024. Dostęp:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2024_en.pdf (9.3.2026).
31. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023. 25 August 2023. EMA/PRAC/337931/2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf (9.3.2026).
 32. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 04-07 July 2022. 31 March 2023. EMA/PRAC/145325/2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf (9.3.2026).
 33. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 02-05 May 2022. 31 January 2023. EMA/PRAC/955173/2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-may-2022_en.pdf (9.3.2026).
 34. EMA. (2022) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 10-13 January 2022. 26 September 2022. EMA/PRAC/780026/2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf (9.3.2026).
 35. EMA. (2021) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 07-10 June 2021. 10 March 2022. EMA/PRAC/139868/2022. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2021_en.pdf (9.3.2026).
 36. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 26 – 29 October 2020. 31 December 2020. EMA/PRAC/12790/2021. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf (9.3.2026).
 37. EMA. (2020) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 06 – 09 July 2020. 26 November 2020. EMA/PRAC/672654/2020. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2020_en.pdf (9.3.2026).
 38. FDA. (2025) April - June 2025 | 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/april-june-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (9.3.2026).
 39. FDA. (2023) January - March 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> (9.3.2026).
 40. FDA. (2017) July - September 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (9.3.2026).
 41. FDA. (2016) October - December 2016 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/october-december-2016-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (9.3.2026).
 42. Fernandes C, Costa e Sousa R, Santos P, Almeida C, Roque A, Pinto AL, Monteiro J, Neves A, Ramos MJ, Coutinho R, Mousinho F, Fernandes ML, Badior M, João C, Leocádio S, et al. (2025) Portuguese real-world experience with ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Front. Hematol.* 4:.
 43. Obr A, Benesova K, Janikova A, Mocikova H, Belada D, Hruskova A, Vockova P, Salek D, Sykorova A, Furst T, Malarikova D, Papajik T, Trneny M, Klener P. (2023) Ibrutinib in mantle cell lymphoma: a real-world retrospective multi-center analysis of 77 patients treated in the Czech Republic. *Ann Hematol* 102(1):107–115.
 44. Johnson & Johnson. (2025) European Commission approves IMBRUVICA® (ibrutinib) as the first targeted therapy for patients with previously untreated mantle cell lymphoma who would be eligible for autologous stem cell transplant. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-imbruvica-ibrutinib-as-the-first-targeted-therapy-for-patients-with-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma-who-would-be-eligible-for-autologous-stem-cell-transplant> (3.3.2026).
 45. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, et al. (2017) Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377(13):1250–1260.
 46. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, Cheah CY, Clark J, Doorduijn J, Eyre TA, Fehr M, Giné E, Gomes da Silva M, Klener P, Ladetto M, Ribrag V, Shpilberg O, Walewski J, et al. (2025) EHA–EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *HemaSphere* 9(10):e70233.
 47. ESMO. (2026) ESMO Living Guideline. Lymphomas. MCL: Disease Management. First Line. v1.1 - February 2026. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/mantle-cell-lymphoma-mcl/mcl-disease-management> (3.3.2026).

48. Romejko-Jarosińska J, Puła A. (2025) Mantle cell lymphoma — State of the art — how to treat mantle cell lymphoma in Poland in 2025? *Acta Haematologica Polonica* 56(S):102–111.
49. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, Leval L de, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M. (2025) Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 36(11):1263–1284.
50. Cancer Care Alberta, Alberta Health Services. (2025) Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (3.3.2026).
51. NCCN. (2026) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 2.2026 — March 2, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (3.3.2026).
52. Jurczak W. (2019) Pokonaj Chłoniaka. Chłoniak z komórek płaszczka. Dostęp: <https://chloniak.org/chloniak-z-komerek-plaszczka-mcl/> (26.2.2026).
53. Rymko M. (2025) Jak wygląda leczenie chłoniaków agresywnych? Dostęp: <https://centrumkryzysowe.org.pl/chloniaki-agresywne/jak-wyglada-leczenie-chloniakow-agresywnych/#chloniak-z-komerek-plaszczka> (3.3.2026).
54. Giebel S. Chłoniak.org. Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Dostęp: <https://chloniak.org/asct/> (18.3.2026).
55. Waszczuk-Gajda A, Penack O, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, Russell N, Ljungman P, Trneny M, Mayer J, Iacobelli S, Kobbe G, Scheid C, Apperley J, Touzeau C, et al. (2022) Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *J Clin Med* 11(12):3541.
56. Awada H, Gurnari C, Visconte V, Durmaz A, Kuzmanovic T, Awada H, Tu ZJ, Cook JR, Bolwell BJ, Sobecks R, Kalaycio M, Bosler D, Maciejewski JP. (2024) Clonal hematopoiesis-derived therapy-related myeloid neoplasms after autologous hematopoietic stem cell transplant for lymphoid and non-lymphoid disorders. *Leukemia* 38(6):1266–1274.
57. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, LaCasce AS, Blum KA, Byrd JC, Kelly M, Stock W, Linker CA, Canellios GP. (2009) Immunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation for Untreated Patients With Mantle-Cell Lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 27(36):6101–6108.
58. Wullenkord R, Berning P, Niemann A-L, Wethmar K, Bergmann S, Lutz M, Schliemann C, Mesters R, Keßler T, Schmitz N, Berdel WE, Lenz G, Stelljes M. (2021) The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol* 100(11):2733–2744.
59. Chłoniak.org. Odległe powikłania. Dostęp: <https://chloniak.org/odlegle-skutki/> (3.3.2026).
60. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. (2017) How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood* 130(11):1302–1314.
61. Glimelius I, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Crowther MJ, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE. (2021) Unmarried or less-educated patients with mantle cell lymphoma are less likely to undergo a transplant, leading to lower survival. *Blood Adv* 5(6):1638–1647.
62. Alwasaidi TA, Hamadah A, Altouri S, Tay J, McDiarmid S, Faught C, Allan D, Huebsch L, Bredeson C, Bence-Bruckler I. (2015) Outcomes of both abbreviated hyper-CVAD induction followed by autologous hematopoietic cell transplantation and conventional chemotherapy for mantle cell lymphoma: a 10-year single-centre experience with literature review. *Cancer Med* 4(12):1817–1827.
63. Smeland K, Holte H, Fagerli U-M, Bersvendsen H, Hjermstad MJ, Loge JH, Murbrach K, Linnsund MD, Fluge O, Stenehjem JS, Lund MB, Kvaloy S, Kiserud CE. (2022) Total late effect burden in long-term lymphoma survivors after high-dose therapy with autologous stem-cell transplant and its effect on health-related quality of life. *Haematologica* 107(11):2698–2707.
64. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun C-L, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. (2007) Late Effects in Survivors of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(10):1153–1159.
65. Ministerstwo Zdrowia. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/7a0e9a8f-b956-4500-a4fa-c8b0ca769c75> (25.2.2026).
66. FDA. (2013) Highlights of prescribing information. Imbruvica™ (ibrutinib) capsules, for oral use. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552s000lbl.pdf (3.3.2026).
67. Johnson & Johnson. (2013) IMBRUVICA™ (ibrutinib) Capsules Now Approved in the U.S. for Mantle Cell Lymphoma Patients Who Have Received at Least One Prior Therapy. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/imbruvica-ibrutinib-capsules-now-approved-in-the-us-for-mantle-cell-lymphoma-patients-who-have-received-at-least-one-prior-therapy> (3.3.2026).
68. European Commission. (2014) Commission implementing decision of 21.10.2014 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for

- „IMBRUVICA - Ibrutinib”, an orphan medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/dec_129815_en.pdf (3.3.2026).
69. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC / CADTH). (2025) Reimbursement Recommendation. Ibrutinib. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0380-Ibrutinib_final.pdf (5.3.2026).
70. Haute Autorité de Santé. (2025) Avis sur les médicaments. Ibrutinib. IMBRUVICA 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg, comprimé pelliculé. Extension d'indication. Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21498_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT21498.pdf (5.3.2026).
71. Frödin U, Börjeson S, Lyth J, Lotfi K. (2011) A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. *Bone Marrow Transplant* 46(10):1345–1352.
72. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. (2015) Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56(11):3090–3095.
73. Hill BT. (2025) The End of Transplant for Mantle Cell Lymphoma. *The Hematologist*. 22 (1). Dostęp: <https://ashpublications.org/thehematologist/article/doi/10.1182/hem.V22.1.202526/535053/The-End-of-Transplant-for-Mantle-Cell-Lymphoma>.
74. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, et al. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. Dostęp: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.09.2403>. *J Clin Oncol* 25(5):579–586.

Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki i metodyka badań (PICOS) dla analizy	11
Tabela 2.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki i metodyka badań (PICOS) dla analizy	13
Tabela 3.	Badania i publikacje włączone do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	18
Tabela 4.	Dane analizowane w badaniu TRIANGLE.....	22
Tabela 5.	Testy statystyczne parami określone w protokole badania TRIANGLE – analiza pierwotna [12].....	24
Tabela 6.	Dostępne analizy dla porównania IBR vs ST, daty odcięcia oraz mediany czasu obserwacji – badanie TRIANGLE.....	24
Tabela 7.	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS).....	27
Tabela 8.	Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	27
Tabela 9.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	28
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS).....	30
Tabela 11.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	30
Tabela 12.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	31
Tabela 13.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	31
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie w czasie trwania badania TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	33
Tabela 15.	Odsetki pacjentów, u których doszło do uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) po zakończeniu leczenia indukującego oraz odsetki pacjentów, u których doszło do konwersji odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia indukującego w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	33
Tabela 16.	Ogólne bezpieczeństwo terapii w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	35
Tabela 17.	Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	36
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane 5. stopnia w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	39
Tabela 19.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia uznane za związane ze stosowaniem ibrutynibu występujące ogółem* u $\geq 2\%$ chorych z ramienia IBR z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS).....	40
Tabela 20.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ibrutynibu	41
Tabela 21.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 dla analizy klinicznej [22].....	53
Tabela 22.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)	62
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase	63
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	64
Tabela 25.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków	65
Tabela 26.	Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z stycznia 2026 roku)	67

Tabela 27.	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST vs IBR u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT)	76
Tabela 28.	Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST vs IBR u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT)	76
Tabela 29.	Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	78
Tabela 30.	Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT – odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne interwencje (FAS)	79
Tabela 31.	Ekspozycja na leczenie ibrutinibem w trakcie leczenia indukującego i w trakcie leczenia podtrzymującego w ramieniu IBR badania TRIANGLE u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	79
Tabela 32.	Zmniejszenie dawki ibrutinibu w ramieniu IBR w trakcie leczenia indukującego i w trakcie leczenia podtrzymującego w badaniu TRIANGLE u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	80
Tabela 33.	Otrzymanie kolejnej linii leczenia MCL w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT u których doszło do pierwszego niepowodzenia leczenia (FAS)	80
Tabela 34.	Zaprzestanie terapii w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	80
Tabela 35.	Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w czasie leczenia indukującego lub przed rozpoczęciem chemioterapii wysokodawkowej oraz w czasie leczenia podtrzymującego ibrutinibem w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)	81
Tabela 36.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2026 roku)	82
Tabela 37.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ibrutinibu raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2026 roku)	82
Tabela 38.	Liczba raportowanych działań niepożądanych dla ibrutinibu na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 9 marca 2026 roku)	83

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie ze stycznia 2026 roku)	19
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (przeszukanie aktualizacyjne z marca 2026 roku)	20
Rysunek 3.	Schemat badania TRIANGLE [16]	25
Rysunek 4.	Schemat badania TRIANGLE – randomizacja i leczenie pacjentów [12]	26

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [12]	28
Wykres 2.	Analiza w warstwach dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [12]	29
Wykres 3.	Estymowane przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [12]	31

Wykres 4.	Estymowane przeżycie całkowite (OS) w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR (ramię I) vs ST (ramię A) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS) [12]	32
Wykres 5.	Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST (ramię A) vs IBR (ramię I) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT) [16]	77

Aneks A. Wyniki przeszukań

A.1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 22.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#1	ibrutinib	4 568	4 645
#2	"ibrutinib" [Supplementary Concept]	2 263	2 298
#3	"cra 032765"	1	1
#4	"cra032765"	1	1
#5	"pci32765 00"	43	39
#6	"pci32765"	74	74
#7	"pci 32765 00"	42 566	43 188
#8	"pci 32765"	77	77
#9	Imbruvica	4 570	4 647
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	47 055	47 754
#11	"mantle cell lymphoma"	6 498	6 545
#12	"Lymphoma, Mantle-Cell" [Mesh]	4 148	4 175
#13	"mantle-cell lymphoma"	6 498	126
#14	"mantle cell lymphomas"	441	441
#15	"mantle-cell lymphomas"	441	441
#16	"mantle zone lymphoma"	89	89
#17	"mantle-zone lymphoma"	89	89
#18	"mantle zone lymphomas"	10	10
#19	"mantle-zone lymphomas"	10	10
#20	"centrocytic small-cell lymphoma"	7 409	7 474
#21	"centrocytic small cell lymphoma"	7 409	7 474
#22	"intermediate lymphoma"	8	8
#23	"intermediate lymphomas"	6	6
#24	"diffuse poorly differentiated lymphoma"	10	10
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	7 537	7 602
#26	#10 AND #25	654	661
#27	("first line" OR "first-line" OR "front line" OR "front-line" OR "1st line" OR "1st-line" OR "induction therapy" OR "primary therapy" OR "primary treatment" OR ((primary OR initial OR induction OR naive) AND (therapy OR treatment)))	2 659 936	2 618 098
#28	((front OR first) AND line)	353 807	359 047
#29	"untreated"	216 830	218 482
#30	"previously untreated"	11 723	11 761
#31	"un-treated"	312	312
#32	"treatment naive"	18 335	18 678
#33	"treatment-naive"	18 335	18 678

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#34	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	3 019 991	2 982 501
#35	#26 AND #34	268	274
#36	#35 from 2026/1/18 - 3000/12/12	x	4
Data przeszukania: 19 stycznia 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 25 marca 2026 roku			

Tabela 23.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#1	ibrutinib AND [embase]/lim	15 727	16 027
#2	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#3	'cra 032765'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#4	'cra032765'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#5	'pci32765 00'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#6	'pci32765'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#7	'pci 32765 00'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#8	'pci 32765'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#9	'imbruvica'/exp AND [embase]/lim	15 209	15 503
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	15 727	16 027
#11	'mantle cell lymphoma' AND [embase]/lim	18 347	18 587
#12	'mantle cell lymphoma'/exp AND [embase]/lim	17 046	17 280
#13	'mantle-cell lymphoma' AND [embase]/lim	18 347	18 587
#14	'mantle-cell lymphoma'/exp AND [embase]/lim	17 046	17 280
#15	'mantle cell lymphomas' AND [embase]/lim	687	691
#16	'mantle-cell lymphomas' AND [embase]/lim	687	691
#17	'mantle zone lymphoma' AND [embase]/lim	82	82
#18	'mantle zone lymphoma'/exp AND [embase]/lim	17 046	17 280
#19	'mantle-zone lymphoma' AND [embase]/lim	82	82
#20	'mantle-zone lymphoma'/exp AND [embase]/lim	17 046	17 280
#21	'mantle zone lymphomas' AND [embase]/lim	9	9
#22	'mantle-zone lymphomas' AND [embase]/lim	9	9
#23	'centrocytic small-cell lymphoma' AND [embase]/lim	0	0
#24	'centrocytic small cell lymphoma' AND [embase]/lim	0	0
#25	'intermediate lymphoma' AND [embase]/lim	14	14
#26	'intermediate lymphomas' AND [embase]/lim	8	8
#27	'diffuse poorly differentiated lymphoma' AND [embase]/lim	10	10
#28	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	18 512	18 752
#29	#10 AND #28	2 845	2 891
#30	('first line' OR 'first-line' OR 'front line' OR 'front-line' OR '1st line' OR '1st-line' OR 'induction therapy' OR 'primary therapy' OR 'primary treatment' OR ((primary OR initial OR induction OR naive) AND (therapy OR treatment))) AND [embase]/lim	2 724 770	2 772 969
#31	(front OR first) AND line AND [embase]/lim	518 009	528 695
#32	'untreated' AND [embase]/lim	271 116	274 056

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#33	'previously untreated' AND [embase]/lim	19 019	19 242
#34	'un-treated' AND [embase]/lim	851	859
#35	'treatment naive' AND [embase]/lim	37 233	38 079
#36	'treatment-naive' AND [embase]/lim	37 243	38 089
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	3 181 879	3 236 428
#38	#29 AND #37	1 326	1 352
#39	#29 AND #37 AND [18-01-2026]/sd	x	28
Data przeszukania: 19 stycznia 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 25 marca 2026 roku			

Tabela 24.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#1	Ibrutinib*	1 010	1 034
#2	'cra 032765'	1	1
#3	'cra032765'	1	1
#4	'pci32765 00'	0	0
#5	'pci32765'	1	1
#6	'pci 32765 00'	0	0
#7	'pci 32765'	35	35
#8	Imbruvica	42	44
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1 013	1 037
#10	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	250	250
#11	'mantle cell lymphoma'	910	907
#12	'mantle-cell lymphoma'	898	895
#13	'mantle cell lymphomas'	133	135
#14	'mantle-cell lymphomas'	132	134
#15	'mantle zone lymphoma'	102	100
#16	'mantle-zone lymphoma'	2	2
#17	'mantle zone lymphomas'	22	22
#18	'mantle-zone lymphomas'	2	2
#19	'centrocytic small-cell lymphoma'	2	2
#20	'centrocytic small cell lymphoma'	3	3
#21	'intermediate lymphoma'	1 102	1 090
#22	'intermediate lymphomas'	167	164
#23	'diffuse poorly differentiated lymphoma'	19	19
#24	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1 958	1 946
#25	#9 AND #24	200	202
#26	('first line' OR 'first-line' OR 'front line' OR 'front-line' OR '1st line' OR '1st-line' OR 'induction therapy' OR 'primary therapy' OR 'primary treatment' OR ((primary OR initial OR induction OR naive) AND (therapy OR treatment)))	557 470	561 764
#27	((front OR first) AND line)	51 397	51 811
#28	'untreated'	24 902	24 854

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Wynik aktualizacji (marzec 2026)
#29	'previously untreated'	8 774	8 758
#30	'un-treated'	28	24
#31	'treatment naive'	20 167	20 417
#32	'treatment-naive'	7 941	8 052
#33	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	569 849	574 148
#34	#25 AND #33	158	160
#35	#34 with Cochrane Library publication date from Jan 2026 to present	x	1
Data przeszukania: 19 stycznia 2026 roku			
Data aktualizacji przeszukania: 25 marca 2026 roku			

* Brak wyniku dla wyszukania słownikaowego MeSH descriptor.

A.2. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych, agencji i producentów leków

Tabela 25.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystwa naukowych, agencji i producentów leków

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		Podstawowe przeszukanie (27 stycznia 2026 roku)	Aktualizacja przeszukania (25 marca 2026 roku)
Towarzystwa i konferencje naukowe			
ASCO Meetings https://www.asco.org/meetings-education/meetings	Ibrutinib meeting abstracts	267 (0)	267 (0)
ESMO Meeting Resources http://oncologypro.esmo.org/	Ibrutinib	18 (0)	18 (0)
The American Society of Hematology (ASH) – strona konferencji z grudnia 2025 roku https://www.hematology.org/meetings/annual-meeting/abstracts	Ibrutinib Mantle Cell Lymphoma	41 (1)	41 (0)
The European Hematology Association (EHA) Library https://library.ehaweb.org/eha/?menu=16&browsby=9&sortby=1&trend=4016#!*menu=16*browsby=9*sortby=1*trend=4016	Ibrutinib Mantle Cell Lymphoma meeting abstracts	96 (0)	96 (0)
International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) https://www.icml.ch/icml/congresses/abstract-books.html#	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji			
NICE https://www.nice.org.uk/	Przeszukanie ręczne	x (0)	x (0)
FDA https://www.fda.gov/	Przeszukanie ręczne	x (0)	x (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Przeszukanie ręczne	x (1)	x (0)

Towarzystwo naukowe / agencja / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	
		Podstawowe przeszukanie (27 stycznia 2026 roku)	Aktualizacja przeszukania (25 marca 2026 roku)
clinicaltrials.gov https://clinicaltrials.gov/	Ibrutinib Mantle Cell Lymphoma	88 (1)	103 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Ibrutinib Mantle Cell Lymphoma	30 (1)	30 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków			
Janssen/Johnson&Johnson https://www.jnjmedicalconnect.com/resources/congress-materials	Przeszukanie ręczne	x (0)	x (0)

A.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 26.
Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia (przeszukanie z stycznia 2026 roku)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Tytuł	Autorzy	Źródło
1.	Atmaja 2024	INNE	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci doniesienia konferencyjnego.	Safety and efficacy ibrutinib in mantle-cell lymphoma: a systematic review of RCTs	Atmaja, W.S.; Amalia, A.U.; Santoso, K.A.; Kosayuz, S.; Subroto, D.T.; Kurniawan, A.	Annals of Oncology. 2024;35:S1341
2.	Ju 2024	INTERWENCJA	Wyniki uwzględniające różne schematy leczenia MCL. Brak wyników dla ibrutinibu stosowanego w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAOx, a następnie z leczeniem podtrzymującym RTX.	BTKi combined with chemical immunotherapy in the initial treatment of aggressive mantle cell lymphoma: A retrospective study	Ju, Q.; Li, Z.	Medicine (United States). 2024;103:e40197
3.	Killock 2024	INNE	Wyniki badania TRIANGLE opublikowane w formie pracy poglądowej.	Adding ibrutinib to frontline therapy improves outcomes in transplant-eligible patients with MCL	Killock, D.	Nature Reviews Clinical Oncology. 2024;21:483
4.	Soueidy 2025	METODYKA	Przegląd niesystematyczny (zgodnie z kryteriami Cook'a), stanowiący podsumowanie wytycznych postępowania klinicznego i przegląd badań oceniających różne terapie stosowane w 1. linii leczenia MCL oraz w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL.	Mantle cell lymphoma: what clinical progress in the last 5 years?	Soueidy, Charbel; Michot, Jean-Marie; Ribrag, Vincent	Expert Opin Investig Drugs. 2025 Mar;34(3):131-147. doi: 10.1080/13543784.2025.2472410. Epub 2025 Mar 5.

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania TRIANGLE

KRYTERIA KWALIFIKACJI

TRIANGLE
Wieloośrodkowe (165 ośrodków w 14 krajach – w tym 7 ośrodków w Polsce^a [4% pacjentów]), randomizowane (1:1:1)*, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych^{a, b, c} Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo otrzymywania leczenia schematem IBR, obejmującym stosowanie leczenia indukującego IBR w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia, a następnie monoterapii podtrzymującej IBR (do 24 mies.) i opcjonalnego leczenia podtrzymującego RTX w porównaniu z otrzymywaniem ST, obejmującej leczenie indukujące immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx) przez 6 cykli leczenia, po którym następuje chemioterapia wysokodawkowa, a następnie przejście ASCT i opcjonalnie leczenie podtrzymujące RTX u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT. Nie odnaleziono danych określających jaki odsetek pacjentów otrzymał leczenie schematem R-DHAP lub R-DHAOx. W ramach badania przeprowadzono do tej pory 4 analizy dla porównania IBR vs ST: • mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. (0–91) (<i>cut-off</i>: 9 maja 2024 roku – analiza pierwotna dla wariantu FAS);^{b, c} • mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>cut-off</i>: bd)^d – analiza pośrednia (IA 2); • mediana okresu obserwacji: 48 mies. (<i>cut-off</i>: bd)^e – analiza pośrednia (IA 1); • mediana okresu obserwacji: 31 mies. [30,1; 33,0] (<i>cut-off</i>: 22 maja 2022 roku – analiza pierwotna dla wariantu ITT).^b
Kryteria włączenia ^a
1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie MCL zgodnie z klasyfikacją WHO; 2) Kwalifikowalność do leczenia wysokodawkowego, w tym leczenia wysokimi dawkami cytarabiny; 3) Stopień zaawansowania II–IV według klasyfikacji Ann Arbor; 4) Wiek ≥ 18 lat i ≤ 65 lat; 5) Wcześniej nieleczony MCL; 6) Co najmniej jedna mierzalna zmiana; w przypadku zajęcia wyłącznie szpiku kostnego, aspiracja i biopsja szpiku są obowiązkowe dla wszystkich ocen stopnia zaawansowania; 7) Stan sprawności ≤ 2 wg ECOG/WHO; 8) Następujące wartości parametrów laboratoryjnych podczas badania przesiewowego (chyba że są one związane z MCL): liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ komórek/μL; liczba bezwzględna neutrofilii ≥ 1000 komórek/μL; aktywność transaminaz (AST i ALT) ≤ 3 x górna granica normy (ULN); stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 2 x ULN (chyba że wynika to ze zdiagnozowanego zespołu Gilberta-Meulengrachta); stężenie kreatyniny ≤ 2 mg/dL lub wyliczony klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min; 9) Pisemna świadoma zgoda podpisana zgodnie z zasadami ICH/EU GCP oraz przepisami krajowymi; 10) Aktywni seksualnie mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji wraz z metodą barierową podczas badania; wymóg ten obowiązuje przez 90 dni po ostatniej dawce leku badanego i 12 mies. po ostatniej dawce RTX.
Kryteria wykluczenia
1) Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; 2) Wymóg stosowania antykoagulacji warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenprokumonomem); 3) Udar lub krwotok wewnątrzczaszkowy w wywiadzie w ciągu 6 mies. przed randomizacją; 4) Wymóg leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4/5; 5) Jakakolwiek zagrażająca życiu choroba, stan medyczny lub dysfunkcja narządowa, która w opinii badacza mogłaby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta, zakłócać wchłanianie/metabolizm ibrutynibu lub narażać wyniki badania na nadmierne ryzyko; 6) Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; 7) Znanе zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez MCL; 8) Istotna klinicznie nadwrażliwość na ibrutynib (np. reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne) lub na substancje pomocnicze zawarte w jego formulacji; 9) Znanа reaktywność na przeciwciała mysie (HAMA) lub nadwrażliwość na te przeciwciała; 10) Wcześniejsza terapia chłoniaka (radioterapia, cytostatyki, przeciwciała anti-CD20 lub interferon), z wyjątkiem terapii pefazowej określonej w protokole; 11) Poważne choroby współistniejące utrudniające regularne leczenie, w tym: kardiologiczne (klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe, takie jak niekontrolowane lub objawowe arytmie, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies. od badania przesiewowego lub dowolna choroba serca klasy III [umiarkowana] lub klasy IV [ciężka] wg NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] poniżej dolnej granicy normy [LLN]); płucne (przewlekła choroba płuc z hipokseміą); endokrynologiczne (ciężka, niewystarczająco kontrolowana cukrzyca); niewydolność nerek (chyba że spowodowana chłoniakiem): kreatynina > 2 x ULN i/lub klirens kreatyniny < 50 mL/min; upośledzenie czynności wątroby (chyba że spowodowane chłoniakiem): transaminazy > 3 x ULN lub bilirubina $> 2,0$ mg/dL, chyba że spowodowane chorobą Meulengrachta (zespół Gilberta-Meulengrachta); 12) Dodatni wynik testu na przewlekłe zakażenie HBV (dodatni antygen HBsAg) – badanie obowiązkowe; pacjenci z utajonym lub przebyłym zakażeniem (definiowanym jako ujemny wynik HBsAg oraz dodatni wynik całkowitego HBcAb) mogą być włączeni pod warunkiem niewykrywalnego poziomu HBV DNA i zgody na comiesięczne testy; Pacjenci, którzy mają ochronne miana przeciwciał po szczepieniu, kwalifikują się do badania; 13) Dodatni wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu C – badanie obowiązkowe (chyba że wynik testu PCR na obecność HCV RNA jest ujemny); 14) Znanе zakażenie wirusem HIV – badanie obowiązkowe; 15) Wcześniejszy przeszczep narządu, szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi obwodowej; 16) Współistniejące lub wcześniejsze nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 3 lat (z wyjątkiem: raka podstawnomórkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>); 17) Ciąża lub laktacja; 18) Wszelkie uwarunkowania psychologiczne, rodzinne, socjologiczne lub geograficzne, mogące utrudniać przestrzeganie protokołu badania i harmonogramu wizyt; 19) Brak możliwości wyrażenia świadomej zgody; 20) Osoby nieposiadające zdolności prawnej, które nie są w stanie zrozumieć charakteru, zakresu, znaczenia i konsekwencji badania klinicznego; 21) Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed randomizacją.

POPULACJA (FAS**)

Populacja ^a		IBR	ST
Liczebność grup		268	269
Diagnoza MCL (%)		99%	99%
Wiek pacjentów w latach	mediana (zakres)	57,0 (27–65)	57,0 (31–65)
	26–50 lat (%)	22%	18%
	51–64 lat (%)	75%	76%
	≥65 lat (%)	3%	6%
Mężczyźni (%)		80%	76%
Rasa (%)	biała	100%	98%
	inna	0%	2%
Ocena grupy ryzyka wg wskaźnika prognostycznego MIPI (%) ⁱ	niskie ryzyko	57%	57%
	pośrednie ryzyko	28%	28%
	wysokie ryzyko	15%	15%
Dehydrogenaza mleczanowa > ULN (%)		35%	43%
Obecne objawy B (%)		25%	22%
Leukocyty (G/L), mediana (IQR)		7,8 (6,0–12,6)	7,4 (5,7–12,1)
Stan sprawności wg ECOG (%) ^h	0	70%; n = 267	72%; n = 266
	1	28%; n = 267	27%; n = 266
	2	2%; n = 267	2%; n = 266
Ekspresja Ki67 (%) ^h	<30%	67%; n = 239	67%; n = 235
	≥30%	33%; n = 239	33%; n = 235
Ekspresja p53 (%) ^h	≤50%	84%; n = 177	88%; n = 170
	>50%	16%; n = 177	12%; n = 170
Warianty morfologiczne MCL (%) ^h	blastoidny/pleomorficzny	12%; n = 246	11%; n = 238
	klasyczny/drobnokomórkowy	88%; n = 246	89%; n = 238
Stadium zaawansowania choroby wg Ann Arbor (%) ^h	I	0%; n = 268	<1%; n = 267
	II	6%; n = 268	3%; n = 267
	III	10%; n = 268	8%; n = 267
	IV	84%; n = 268	88%; n = 267
Zajęcie szpiku kostnego (%) ^h		77%; n = 261	80%; n = 261

INTERWENCJA I METODYKA

INTERWENCJA		
Schemat leczenia	IBR	ST
Dawkowanie leków w schemacie	- Indukcja (6 cykli): - Cykl 1, 3 i 5: ibrutinibu w skojarzeniu z R-CHOP - Cykle 2, 4 i 6: R-DHAP lub (alternatywnie) R-DHAOx - Monoterapia ibrutinibem: 560 mg raz na dobę przez 24 mies. - Leczenie podtrzymujące RTX (zgodnie z lokalnymi wytycznymi)	- Indukcja (6 cykli): - Cykl 1, 3 i 5: R-CHOP, - Cykl 2, 4 i 6: R-DHAP lub (alternatywnie) R-DHAOx, - Chemioterapia wysokodawkowa (THAM [radioterapia całego ciała, cytarabina i melfalan] lub BEAM [karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan])), - ASCT, - Leczenie podtrzymujące RTX (zgodnie z lokalnymi wytycznymi)

INTERWENCJA

Maksymalny czas trwania badania: 10 lat (do 5 lat rekrutacji i do 5 lat dodatkowej obserwacji). W protokole badania wskazano, że badanie mogło zostać przerwane wcześniej na podstawie wyników z wcześniej zaplanowanych analiz pośrednich.	
Okres leczenia	• 18 tyg. terapii indukcyjnej, 2 lata leczenia podtrzymującego ibrutinibem, obserwacja bez terapii do momentu progresji choroby oraz obserwacja kontrolna do końca badania*** • Mediana czasu trwania leczenia (analiza pierwotna dla wariantu FAS; <i>cut-off</i>: 9 maja 2024 roku): mediana 28,45 mies. (0,2–35,5) • 18 tyg. terapii indukcyjnej, 6 tyg. ASCT, obserwacja bez terapii do momentu progresji choroby i obserwacja kontrolna do końca badania*** • Mediana czasu trwania leczenia (analiza pierwotna dla wariantu FAS; <i>cut-off</i>: 9 maja 2024 roku): mediana 5,16 mies. (0,2–12,7)
Okres obserwacji	• mediana okresu obserwacji: 54,9 mies. (0–91) (<i>cut-off</i>: 9 maja 2024 roku – analiza pierwotna dla wariantu FAS) ^{b, c}; • mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>cut-off</i>: bd)^d; • mediana okresu obserwacji: 48 mies. (<i>cut-off</i>: bd)^e; • mediana okresu obserwacji: 31 mies. [30,1; 33,0] (<i>cut-off</i>: 22 maja 2022 roku – analiza pierwotna dla wariantu ITT)^b.
Kointerwencje	• Dopuszczalne leki i procedury towarzyszące (terapię uznane za niezbędne dla dobrego samopoczucia uczestnika mogły być stosowane według uznania badacza): ○ Wszystkie leki (wydawane na receptę i bez recepty), czynniki wzrostu, transfuzje, zabiegi oraz terapie przyjmowane w okresie od 14 dni przed rozpoczęciem leczenia indukującego do ostatniej dawki leczenia podtrzymującego musiały być odnotowane; ○ Rasburiykaza w leczeniu zespołu rozpadu guza i w zapobieganiu hiperurykემii (zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi); ○ Profilaktyka antybiotykowa i/lub przeciwwirusowa (zgodnie z instytucjonalnymi wytycznymi); ○ Pierwotna profilaktyka czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) była obowiązkowa podczas cykli R-DHAP w fazie leczenia indukującego i zalecana po ASCT; ○ Pacjenci, u których wystąpiły reakcje związane z infuzją RTX (temperatura ciała >38,5°C lub inne łagodne objawy), mogli być leczeni objawowo paracetamolem (≥500 mg) i/lub antagonistami receptorów H1 i H2 (np. difenhydraminą, ranitydyną); ○ Poważne zdarzenia związane z infuzją, objawiające się dusznością, niedociśnieniem, świszczącym oddechem, skurczem oskrzeli, tachykardią, zmniejszonym nasyceniem tlenem lub niewydolnością oddechową, powinny być leczone dodatkowymi terapiami wspomagającymi (np. tlenem, agonistami β2/epinefryną i/lub kortykosteroidami) zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. • Leki, których stosowanie wymaga zachowania ostrożności: ○ Inhibitory i induktory CYP3A4/5: Ibrutinib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4/5. Należy unikać jednoczesnego podawania ibrutinibu z silnymi induktorami CYP3A4/5 (np. karbamazepiną, ryfampicyną) oraz silnymi inhibitorami (np. ketokonazolem, rytonawirem, klarytromycyną), gdyż mogą one znacząco wpływać na stężenie leku w osoczu. Jeśli konieczne było zastosowanie silnego inhibitora, konieczna była konsultacja z krajowym koordynatorem oraz rozważenie zmniejszenia dawki ibrutinibu do 140 mg lub czasowego wstrzymania leczenia. Podczas leczenia pacjenci mieli unikać spożywania grejpfrutów i pomarańczy sewilskich (lista inhibitorów oraz induktorów CYP3A4/5 znajduje się w Aneksie Protokołu badania); ○ Leki wydłużające odstęp QT: przy ich stosowaniu należało zachować ostrożność i rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz poziomu elektrolitów; ○ Inne interakcje: ▪ Ibrutinib jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4/5, a metabolit – dihydrodiol ibrutinibu jest słabym inhibitorem CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oraz CYP2D6. Ibrutinib oraz jego metabolit są słabymi induktorami izoenzymów CYP450 w warunkach <i>in vitro</i>; ▪ Ibrutinib jest łagodnym inhibitorem glikoproteiny P – równoczesne stosowanie substratów glikoproteiny P o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny) mogło zwiększać ich stężenie we krwi, co wymagało ich ostrożnego stosowania i ścisłego monitorowania pod kątem toksyczności. • Specjalne środki ostrożności: ○ Ibrutinib może zwiększać ryzyko krwawienia podczas zabiegów inwazyjnych lub operacji. W trakcie leczenia ibrutinibem nie wolno było: ▪ stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K; ▪ przyjmować suplementów takich jak olej rybi i preparaty witaminy E; ▪ należało zachować ostrożność u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub hamujących funkcję płytek. Jeśli w trakcie badania konieczne było rozpoczęcie terapeutycznego leczenia przeciwzakrzepowego (innego niż antagoniści witaminy K), leczenie ibrutinibem należało wstrzymać, a jego wznowienie wymagało stabilizacji stanu klinicznego pacjenta i zgody monitora medycznego sponsora badania. Pacjenci musieli być ściśle obserwowani pod kątem objawów krwawienia. Przy wznowieniu leczenia po przerwie nie była wymagana redukcja dawki. • Następujące terapie były zabronione (Sponsor badania musiał być powiadomiony z wyprzedzeniem o każdym przypadku zastosowania zabronionych terapii): ○ Jakakolwiek chemioterapia, immunoterapia przeciwnowotworowa, terapia eksperymentalna oraz radioterapia;

- Otrzymywanie kortykosteroidów (dozwolone wyłącznie jako: premedykacja, w celu opanowania reakcji związanych z infuzją RTX/alergii na środki kontrastowe i w celach niezwiązanych z nowotworem [np. leczenie cytopenii autoimmunologicznych] przez <14 dni w dawkach nieprzekraczających 100 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). Systemowe stosowanie kortykosteroidów (tj. dawka ≥ 20 mg/dobę prednizonu przez ponad 10 dni) było zabronione (wymagane było uzyskanie zgody monitora medycznego sponsora badania);
- Zabronione było również stosowanie: radioterapii, immunoterapii (innej niż RTX), terapii hormonalnej (z wyjątkiem środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub octanu ormegestrolu) i wszelkich innych terapii przeznaczonych do leczenia chłoniaków nieziarniczych poza protokołem badania. Terapia hormonalna (np. agoniści GnRH) w celu pobrania komórek jajowych lub zachowania płodności była dozwolona u kobiet w wieku rozrodczym.

Cross-over pacjentów Cross-over pacjentów do przeciwnego leczenia nie był możliwy.^f

Uwagi

- Formularz świadomej zgody dla uczestników badania TRIANGLE został sporządzony przed wejściem w życie rozporządzenia GDPR (25 maja 2018 roku), w związku z czym nie uwzględniał informacji o tym, że uczestnik badania wyraża wyraźną zgodę na włączenie swoich danych do dokumentacji składanej do organów ds. zdrowia. Aby uwzględnić wymagania GDPR, formularz świadomej zgody został zaktualizowany w 2023 roku. Spośród 870 pacjentów (wariant ITT), 809 uczestników badania (wariant FAS – 93% pacjentów zrandomizowanych w wariantcie ITT) wyraziło wyraźną zgodę na włączenie swoich danych do wspomnianej dokumentacji lub zmarło. Powody, dla których nie udało się uzyskać ponownej zgody od 61 pacjentów obejmowały: wycofanie zgody przed submisją, utratę z okresu *follow-up*, odmowę zgody, a także inne powody (w tym niemożność skontaktowania się/dotarcia do pacjentów).
- Na początku badania TRIANGLE nie było wystarczających dowodów, potwierdzających skuteczność leczenia podtrzymującego RTX, dlatego nie zostało ono uwzględnione w ramach stosowanych terapii. W badaniu LyMa [45] wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy otrzymywali RTX w ramach leczenia podtrzymującego po ASCT przez okres 3 lat. Podejście to zostało zaimplementowane w trakcie trwania badania w sposób systematyczny dla wszystkich 3 ramion badania TRIANGLE (w zależności od krajowych wytycznych dotyczących leczenia w każdym ośrodku badawczym). Leczenie podtrzymujące RTX w badaniu TRIANGLE otrzymało łącznie 491/809 pacjentów (61%) – w grupie badanej leczenie podtrzymujące RTX otrzymało 160/268 pacjentów (60%), a w grupie kontrolnej 168/269 chorych (63%).

METODYKA

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>	
I°punkt końcowy	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. <i>Failure-free survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do stabilizacji choroby pod koniec indukcyjnej immunochemioterapii, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. FFS był oceniony przez centralną komisję medyczną EU MCL Network na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy.	
Randomizacja	TAK, randomizacja przeprowadzona metodą permutowanych bloków w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na grupy ryzyka MIPI.	
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe	
Zaślepienie	NIE (<i>open-label</i>)	
Metoda analizy wyników	• Skuteczność: ITT • Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali minimum 1 dawkę interwencji w ramach badania).	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	• Ukończenie leczenia: 33/268 (12%), • Pozostanie w badaniu: 229/268 (85%), • Wycofanie się z udziału w badaniu: 6/68 (2%)	• Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia po randomizacji: 1/269 (<1%), • Ukończenie leczenia: 60/269 (22%), • Pozostanie w badaniu: 206/269 (77%), • Wycofanie się z udziału w badaniu: 3/269 (1%)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	• Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS), • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odsetek całkowitych odpowiedzi (CRR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SDi), progresja choroby (PD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), • Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony).	

METODYKA

Metody oceny stosowane w badaniu	• FFS, PFS i odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, ang. <i>International Working Group</i>) stworzonej w ramach <i>International Harmonization Project in Lymphoma 2007</i> [74]; • Bezpieczeństwo: kryteria NCI CTCAE w wersji 4.03.	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie
	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie
Sponsor badania	Janssen Pharmaceutical Companies oraz Leukemia & Lymphoma Society	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Hiszpania, Holandia, Izrael, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja, Włochy)	

* Drugie aktywne ramię badania – IBR + ASCT nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy. Ramię to obejmowało pacjentów, którzy stosowali IBR w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAox przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowali chemioterapię wysokodawkową i przechodzili ASCT, po czym następowała monoterapia IBR (do 24 mies.). Zgodnie z krajowymi wytycznymi praktyki klinicznej, RTX mógł zostać dodany do leczenia podtrzymującego również w ramieniu IBR + ASCT.

** Zawężenie ITT do FAS wynikało z względów formalnych. FAS stanowiła 93% ITT (809/870 pacjentów).

Po wejściu w życie rozporządzenia GDPR nie uzyskano ponownej zgody 61 pacjentów z wariantu ITT. W raporcie EMA wskazano, że charakterystyki pacjentów w wariantach ITT i FAS są porównywalne i spójne. W wariacie FAS uwzględniono porównywalną i stosunkowo dużą liczbę pacjentów z wariantu ITT we wszystkich ramionach badania, w tym: 268/290 pacjentów w ramieniu IBR (92%) oraz 269/288 pacjentów w ramieniu ST (93%). W raporcie EMA zaznaczono, że wnioski dla wariantu FAS są tożsame z wnioskami dla wariantu ITT.

*** W badaniu TRIANGLE leczenie podtrzymujące RTX nie zostało pierwotnie uwzględnione jako interwencja. Po opublikowaniu wyników badania LyMa – Le Gouill 2017 [45], wskazujących na korzyść kliniczną wynikającą ze stosowania takiej terapii, leczenie podtrzymujące RTX zostało wdrożone w trakcie trwania badania dla wszystkich ramion, zgodnie z krajowymi wytycznymi terapeutycznymi w każdym ośrodku badawczym.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; GDPR – Rozporządzenie Ogólne o Ochronie Danych Osobowych (ang. *General Data Protection Regulation*); HAMA – przeciwciała ludzkie skierowane przeciwko białkom mysim (ang. *Human anti-mouse antibody*); HBcAb – przeciwciała rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B; HBsAg – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; HBV – wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*); HCV – wirusowe zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); LLN – dolna granica normy (ang. *Lower limit normal*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*); MIPI – wskaźnik prognostyczny dla pacjentów z MCL (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*); ULN – górna granica normy (ang. *Upper limit normal*).

a) Dane pochodzą z CTIS2024-511235-10-00 2024 [17].

b) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2024a [7].

c) Dane pochodzą z raportu EMA [1].

d) Dane pochodzą z publikacji Khouja 2025b [13].

e) Dane pochodzą z publikacji Ladetto 2024 [14].

f) EUCTR2014-001363-12 [20].

g) Charakterystyki obejmują wartości zebrane poza 28-dniowym okresem badań przesiewowych.

h) Odsetki obliczono, przyjmując za mianownik liczbę pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, dla których dostępne są dane.

i) Pacjentów podzielono według wyniku MIPI: niskie ryzyko (<5,7); pośrednie ryzyko: (≥5,7 i <6,2); wysokie ryzyko (≥6,2).

Aneks C. Ocena wiarygodności badania TRIANGLE

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
	Szczegóły badania
Referencja	TRIANGLE
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IBR Komparator: ST
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. <i>Failure-free survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do stabilizacji choroby pod koniec indukcyjnej immunochemioterapii, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej
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] = 0,64 [0,43; 0,95]
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?	Randomizacja przeprowadzona metodą permutowanych bloków w układzie 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na grupy ryzyka	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	MIPI (z wykorzystaniem systemu EDC [ang. <i>Electronic Data Capture</i>]).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza FAS (skuteczność oraz bezpieczeństwo)	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		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analizy FAS (809/870 pacjentów – 93% pacjentów z wariantu ITT; zawężenie wynikało z względów formalnych, a charakterystyki pacjentów dla ITT i FAS zostały uznane przez EMA za porównywalne); nieotrzymanie zaplanowanego leczenia wyłącznie w ramieniu ST – u <1% pacjentów, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania.	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?	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS)	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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	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 niezaślepiene dane?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	ND
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Ocenę I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z planem, wszystkie punkty końcowe określone w celach raportowano w sposób poprawny	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Aneks D. Wyniki badania TRIANGLE dla porównania ST vs IBR (ITT)

W planie analizy statystycznej określono, że dla hipotezy zerowej zostanie przeprowadzony test jednostronny. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 31 mies. w analizie pierwotnej nie wykazano przewagi ramienia ST nad IBR (HR = 1,77 [0,00; 3,76]; Tabela 27, Wykres 5), w związku z czym przeprowadzono uprzednio zaplanowaną analizę i w teście dwustronnym potwierdzono przewagę (*superiority*) schematu IBR nad ST ($p = 0,004$). Przeprowadzony test dwustronny dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 53 mies. również potwierdził przewagę terapii IBR nad ST ($p = 0,0102$) [7]. W związku z powyższym, w badaniu TRIANGLE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia IBR w porównaniu z ST – przedstawione w Rozdz. 5.

Tabela 27.

Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST vs IBR u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT)

Mediana okresu obserwacji	ST		IBR		ST vs IBR	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [98,33% CI]	Wartość p*
FAS						
54,9 mies. ^a	269	NR	268	NR	1,55 [0,00; 2,21] ^b	0,9883
	269	NR	268	NR	1,57 [0,00; 2,23] ^c	0,9966
ITT						
55 mies. ^d	288	bd	290	bd	1,29 [bd]**	0,9890
53 mies. ^e	288	bd	290	bd	1,38 [bd]**	0,9942
31 mies. ^f	288	bd	290	bd	1,77 [0,00; 3,76] ^g	0,9979
	288	bd	290	bd	2,02 [0,00; 3,12] ^h	> 0,99
mITT						
31 mies. ⁱ	284	bd	286	bd	2,01 [0,00; 3,10]	> 0,99

* Wartość raportowana przez autorów badania.

** Dla 95% CI.

a) Dane pochodzą z raportu EMA [1].

b) Do oszacowania wartości HR wykorzystano MUE (ang. *median unbiased estimator*).

c) Do oszacowania wartości HR wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a.

d) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Dreyling 2024b [8].

e) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Dreyling 2024b [8].

f) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2024a [7].

g) Analiza skorygowana ze względu na sekwencyjny charakter badania.

h) Nieskorygowana, niedostosowana analiza.

i) Nieskorygowana, niedostosowana analiza dla zmodyfikowanej analizy zgodnej intencją leczenia (mITT, ang. *Modified Intention to Treat Analysis*).

Tabela 28.

Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST vs IBR u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT)

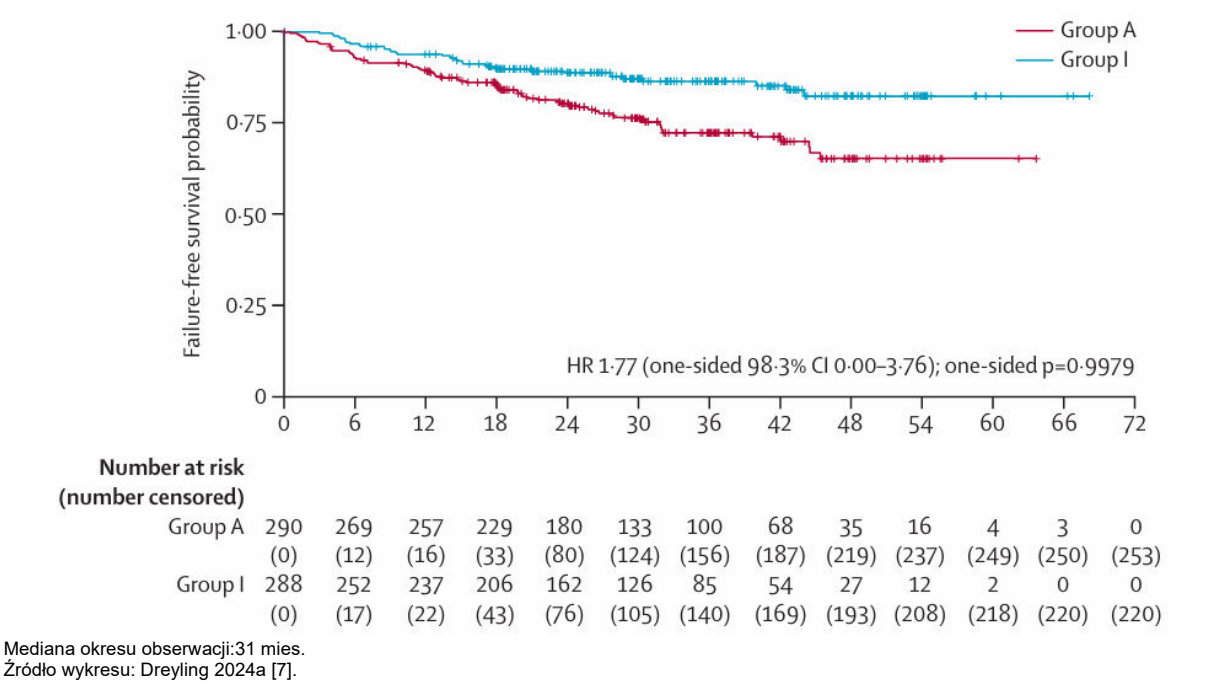
Czas od randomizacji	ST		IBR	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95% CI]
48 mies. ^a	288	70% [bd]	290	81% [bd]
36 mies. ^b	288	75% [bd]	290	85% [bd]
36 mies. ^c	288	72% [67; 79]	290	86% [82; 91]

a) Dane pochodzą z prezentacji konferencyjnej Dreyling 2024b [8]. Mediana okresu obserwacji: 55 mies.

b) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Dreyling 2024b [8]. Mediana okresu obserwacji: 53 mies.

c) Dane pochodzą z publikacji Dreyling 2024a [7]. Mediana okresu obserwacji: 31 mies.

Wykres 5.
Estymowane przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS) w badaniu TRIANGLE dla porównania ST (ramię A) vs IBR (ramię I) u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (ITT) [7]



Aneks E. Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE (FAS)

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu TRIANGLE wyniosła 28,45 mies. w ramieniu IBR i 5,16 mies. w ramieniu ST (Tabela 29). W ramieniu IBR 96% pacjentów otrzymało ≥ 3 cykle leczenia indukującego ibrutinibem, a u 82% chorych leczenie podtrzymujące ibrutinibem trwało ≥ 18 mies. (Tabela 31). U większości pacjentów z ramienia IBR nie doszło do zmniejszenia dawki ibrutinibu w trakcie leczenia indukującego (95% chorych) oraz leczenia podtrzymującego (78% pacjentów; Tabela 32). W raporcie EMA wskazano, że w wariantcie FAS w ramieniu IBR kolejną terapię przeciwnowotworową po progresji choroby stanowiły różne schematy leczenia, natomiast większość pacjentów z ramienia ST po progresji choroby otrzymywało leczenie ibrutinibem (Tabela 33) [1].

Stosowanie przez pacjentów leczenia IBR w porównaniu z ST przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) prowadzących do zaprzestania terapii. W ramieniu IBR zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii odpowiadały za większość przyczyn prowadzących do zaprzestania terapii ogółem (Tabela 34).

Do zaprzestania terapii w czasie leczenia indukującego doszło u niższego odsetka pacjentów w ramieniu IBR w porównaniu z ST (4% vs 7%). Leczenie podtrzymujące ibrutinibem rozpoczęło 93% pacjentów z ramienia IBR. Do zaprzestania terapii w czasie leczenia podtrzymującego ibrutinibem doszło u 27% chorych, spośród tych którzy rozpoczęli to leczenie (Tabela 35).

W raporcie EMA zwrócono uwagę, że mediana czasu ekspozycji na IBR była znacznie dłuższa niż na ST (28,45 mies. w ramieniu IBR vs 5,16 mies. w ramieniu ST). Wynikało to z definicji zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu tj. AE, które wystąpiły lub nasiliły się po podaniu pierwszej dawki badanego leku, w okresie do 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku lub do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Agencja regulatorowa wskazała, że dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie [1].

Tabela 29.
Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR		ST
		N = 265 ^a		N = 268 ^b
54,9 mies. ^c	Okres leczenia	Mediana (zakres)	28,45 mies. (0,2–35,5)	5,16 mies. (0,2–12,7)
		Mediana [IQR]	28,45 mies. [23,62; 29,34]	5,16 mies. [4,75; 5,78]
		Średnia (SD)	24,42 mies. (8,688)	5,22 mies. (1,546)

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) W ramieniu ST 1/269 pacjentów (<1%) nie rozpoczął przydzielonego leczenia, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 268 pacjentów.

Tabela 30.

Ekspozycja na leczenie w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT – odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne interwencje (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR	ST
		n/N (%)	n/N (%)
54,9 mies. ^a	Nie rozpoczęcie przydzielonego leczenia	0/268 (0%)	1/269 (<1%)
	Rozpoczęcie leczenia indukującego	268/268 (100%)	268/268 (100%)
	Ukończenie leczenia indukującego	258/268 (96%)	248/268 (93%)
	Rozpoczęcie chemioterapii wysokodawkowej	nd	234/268 (87%)
	Ukończenie chemioterapii wysokodawkowej oraz ASCT	nd	234/268 (87%)
	Rozpoczęcie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	248/268 (93%)	nd
	Ukończenie leczenia podtrzymującego ibrutynibem	180/268 (67%)	nd
	Otrzymanie leczenia podtrzymującego RTX	160/268 (60%)	168/268 (63%)
	Pacjenci, którzy ukończyli przydzielone leczenie	180/268 (67%)	234/268 (87%)

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

Tabela 31.

Ekspozycja na leczenie ibrutynibem w trakcie leczenia indukującego i w trakcie leczenia podtrzymującego w ramieniu IBR badania TRIANGLE u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Punkt końcowy	IBR ^a	
		N = 265	
Ekspozycja na leczenie ibrutynibem w trakcie leczenia indukującego			
54,9 mies.	Otrzymane cykle leczenia ibrutynibem	1 cykl, n/N (%)	7/265 (3%)
		2 cykle, n/N (%)	5/265 (2%)
		≥3 cykle, n/N (%)	253/265 (96%)
		Mediana (zakres)	3,0 cykle (1–4)
		Mediana [IQR]	3,0 cykle [3,0; 3,0]
		Średnia (SD)	2,9 cyklu (0,35)
Ekspozycja na leczenie ibrutynibem w trakcie leczenia podtrzymującego			
54,9 mies.	Całkowity czas trwania leczenia ibrutynibem ^b	0–<6 mies., n/N (%)	14/245 (6%)
		6–<12 mies., n/N (%)	12/245 (5%)
		12–<18 mies., n/N (%)	17/245 (7%)
		≥18 mies., n/N (%)	202/245 (82%)
		Mediana (zakres)	24,0 mies. (0–29)
		Mediana [IQR]	24,0 mies. [22,2; 24,1]
		Średnia (SD)	21,3 mies. (6,24)

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) Czas trwania leczenia obliczany przez autorów badania jako: (data ostatniej dawki ibrutynibu - data pierwszej dawki ibrutynibu + 1) / 30,4375.

Tabela 32.

Zmniejszenie dawki ibrutinibu w ramieniu IBR w trakcie leczenia indukującego i w trakcie leczenia podtrzymującego w badaniu TRIANGLE u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Liczba zmniejszeń dawki ibrutinibu	IBR	
		Zmniejszenie dawki ibrutinibu w trakcie leczenia indukującego	Zmniejszenie dawki ibrutinibu w trakcie leczenia podtrzymującego
		n/N (%) ^a	n/N (%) ^b
54,9 mies.	0	251/265 (95%)	191/245 (78%)
	1	10/265 (4%)	28/245 (11%)
	2	3/265 (1%)	20/245 (8%)
	3	1/265 (<1%)	6/245 (2%)

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

a) W ramieniu IBR 3/268 pacjentów (1%) przeżyło ASCT, w związku z czym wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano dla 265 pacjentów.

b) W ramieniu IBR 245/265 pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę ibrutinibu w trakcie leczenia podtrzymującego.

Tabela 33.

Otrzymanie kolejnej linii leczenia MCL w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT u których doszło do pierwszego niepowodzenia leczenia (FAS)

Mediana okresu obserwacji	Kolejna linia leczenia MCL	IBR	ST	
		n/N (%)	n/N (%)	
54,9 mies.	Otrzymanie kolejnej linii leczenia	ogółem	bd	59/269 (22%)
		leczenie ibrutinibem	bd	49/59 (83%)

Dane pochodzą z raportu EMA [1].

Tabela 34.

Zaprzestanie terapii w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy*	IBR	ST	IBR vs ST	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Ogółem	88/268 (33%)	34/269 (13%)	2,60 [1,82; 3,72]	NNH = 4 [3; 7]
Progresja choroby	17/268 (6%)	12/269 (4%)	1,42 [0,69; 2,92]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]
Stabilizacja choroby pod koniec leczenia indukującego	1/268 (<1%)	2/269 (1%)	0,50 [0,05; 5,50]	RD = -0,004 [-0,016; 0,009]
AE**	57/268 (21%)	6/269 (2%)	9,54 [4,18; 21,74]	NNH = 5 [4; 7]
Zgon	1/268 (<1%)	0/269 (0%)	1,00 [0,06; 15,96]	RD = 0,00001 [-0,01029; 0,01032]

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

* W trakcie całego procesu leczenia – dane raportowane dla leczenia indukującego i leczenia podtrzymującego dla schematu IBR; dla ramienia ST dane były raportowane dla leczenia indukującego, chemioterapii wysokodawkowej i przeżycia ASCT oraz leczenia podtrzymującego.

** Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. W raporcie EMA zwrócono uwagę, że dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie [1].

Tabela 35.

Odsetki pacjentów, u których doszło do zaprzestania terapii w czasie leczenia indukującego lub przed rozpoczęciem chemioterapii wysokodawkowej oraz w czasie leczenia podtrzymującego ibrutinibem w badaniu TRIANGLE dla porównania IBR vs ST u pacjentów z uprzednio nieleczonym MCL, spełniających kryteria do ASCT (FAS)

Punkt końcowy	IBR	ST*
	n/N (%)	n/N (%)
Zaprzestanie terapii w czasie leczenia indukującego lub przed rozpoczęciem chemioterapii wysokodawkowej		
Zaprzestanie terapii w czasie leczenia indukującego ogółem	10/268 (4%)	20/268 (7%)
Zaprzestanie terapii przed rozpoczęciem chemioterapii wysokodawkowej ogółem	nd	14/268 (5%)
Progresja choroby	4/268 (1%)	12/268 (4%)
Stabilizacja choroby pod koniec leczenia indukującego	1/268 (<1%)	2/268 (1%)
AE**	10/268 (4%)	6/268 (2%)
Zaprzestanie terapii w czasie leczenia podtrzymującego ibrutinibem***		
Ogółem	68/248 (27%)	nd
Progresja choroby	13/248 (5%)	nd
AE**	47/248 (19%)	nd

Dane pochodzą z raportu EMA [1]. Mediana okresu obserwacji: 54,9 mies.

* W ramieniu ST 1/269 pacjentów nie otrzymał leczenia. Dane raportowano dla 268 pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

** Mediana czasu ekspozycji na IBR wyniosła 28,45 mies. i była znacznie dłuższa, niż mediana czasu ekspozycji na ST, która wyniosła 5,16 mies. W raporcie EMA zwrócono uwagę, że dane raportowane dla bezpieczeństwa terapii nie zostały skorygowane ze względu na różnice dotyczące ekspozycji pacjentów na przydzielone im leczenie [1].

***248/268 pacjentów (93%) w ramieniu IBR rozpoczęło leczenie podtrzymujące ibrutinibem.

Aneks F. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

F.1. EMA (ADDREPORTS)

Tabela 36.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na 9 marca 2026 roku)

Zdarzenia niepożądane	Ibrutynib
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	21 460

F.2. Raporty WHO / VigiBase

Tabela 37.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ibrutynibu raportowanych przez WHO (stan na 9 marca 2026 roku)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu dla ibrutynibu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6786
Zaburzenia serca	8322
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	131
Zaburzenia słuchu i błędnika	1042
Zaburzenia endokrynologiczne	307
Zaburzenia wzroku/oka	3101
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 811
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	24 510
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	977
Zaburzenia układu immunologicznego	1412
Infekcje i infestacje	15 547
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14 128
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	11 943
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3787
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8566
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5269
Zaburzenia układu nerwowego	9559
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	18
Problemy z produktem	276
Zaburzenia psychiczne	3203
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3299
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	775

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu dla ibrutynibu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013
Zaburzenia układu oddechowego	8365
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9657
Okoliczności społeczne	362
Procedury chirurgiczne i medyczne	7759
Zaburzenia naczyniowe	5379
ADR ogółem	77 074

F.3. FDA (FAERS)

Tabela 38.
Liczba raportowanych działań niepożądanych dla ibrutynibu na podstawie danych FDA – FAERS (stan na 9 marca 2026 roku)

Zdarzenia	Liczba zgłoszonych działań niepożądanych dla:
	Ibrutynibu (2012–)
AE ogółem	76 453
AE uznane jako ciężkie (w tym zgony)	58 998
Zgony	12 821

Aneks G. Formularz oceny wiarygodności RCT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	Szczegóły badania	
Referencja		
	Projekt badania	
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
	Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja		Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	I ^o 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)		
☐	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		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
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: 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?		
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		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
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 niezaślepiene 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:		

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