

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTÓW
Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁĄCZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY ZOSTALI
UPRZEDNIO PODDANI CO NAJMNIEJ JEDNEJ TERAPII**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

KLUCZOWE INFORMACJE	11
STRESZCZENIE	13
1. WSTĘP	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	17
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	18
3.1. Schemat przeprowadzania analizy	18
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	18
3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	20
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	20
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	21
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań	21
3.5. Ekstrakcja danych	22
3.6. Analiza statystyczna.....	22
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
5. CHARAKTERYSTYKA I OCENA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	25
5.1. Badania dla ocenianej interwencji.....	25
5.2. Badania dla IBR	27
5.3. Ocena homogeniczności badań.....	29
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO (VEN + RTX vs BEND + RTX)	32
6.1. Przeżycie wolne od progresji	32
Populacja ogólna	32
Wyniki w podgrupach	33
6.2. Przeżycie całkowite	35
6.3. Przeżycie wolne od zdarzeń	36
6.4. Odpowiedź na leczenie	37
6.5. Minimalna choroba resztkowa	40

Wyniki populacji ogólnej	40
Wyniki w podgrupach	40
6.6. Jakość życia	41
6.7. Bezpieczeństwo	42
6.8. Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia VEN	44
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO METODĄ ZESTAWIENIA JAKOŚCIOWEGO (VEN + RTX vs IBR)	46
7.1. Przeżycie wolne od progresji	46
7.2. Przeżycie całkowite	47
7.3. Przeżycie wolne od zdarzeń	48
7.4. Odpowiedź na leczenie	48
7.5. Minimalna choroba resztkowa	48
7.6. Jakość życia	49
7.7. Bezpieczeństwo	49
8. OCENA ZNACZENIA KLINICZNEGO	51
9. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	53
9.1. Alerty bezpieczeństwa	53
9.1.1. Wenetoklaks	53
9.1.2. Rytuksymab	53
9.1.3. Ibrutynib	54
9.1.4. Bendamustyna	54
9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	56
9.3. Zespół rozpadu guza (TLS)	60
10. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	63
11. WNIOSKI KOŃCOWE	66
12. OGRANICZENIA	68
13. DYSKUSJA	70
14. BIBLIOGRAFIA	74
15. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	79
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	82
A.1. Przeszukanie dla VEN + RTX	82
A.2. Przeszukanie dla IBR	84
A.3. Zestawienie badań włączonych	86

A.4. Diagramy PRISMA	89
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	91
B.1. Charakterystyka badań dla VEN + RTX	91
B.2. Charakterystyka badań dla IBR	93
B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych	99
B.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	111
ANEKS C. BADANIA WYKLUCZONE	113
ANEKS D. DODATKOWE DANE DO ANALIZY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA.....	128
D.1. Dodatkowe dane do porównania bezpośredniego.....	128
D.2. Wyniki analizy klinicznej w badaniach dla IBR	130
D.2.1. Przeżycie wolne od progresji	130
D.2.2. Przeżycie całkowite.....	131
D.2.3. Odpowiedź na leczenie	131
D.2.4. Jakość życia.....	132
D.2.5. Bezpieczeństwo	132
.....
.....
ANEKS E. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	137
ANEKS F. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	140
F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	140
F.2. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II.....	144
F.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	147
F.4. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS	149

Indeks skrótów

ADR	Działanie niepożądane leku (<i>Adverse drug reaction</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AESI	Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania (<i>Adverse event of special interest</i>)
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASH	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne (<i>American Society of Hematology</i>)
BEND	Bendamustyna
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
bd	Brak danych
Bp	Bezpieczeństwo
C	Cyklofosfamid
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17

DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-frees survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society of Clinical Oncology</i>)
F	Fludarabina
FC	Schemat chemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematological stem cells transplantation</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutynib
IRC	Niezależna komisja (<i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
iv	Podanie dożylnie (<i>łac. in venam</i>)
IVRS/IWRS	System interaktywnej odpowiedzi głosowej/internetowej (<i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
IWCLL	Międzynarodowe warsztaty CLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
M14-032	Akronim badania klinicznego

MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji (<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>)
MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznej wg ESMO (<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MDASI	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MRD	Choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MURANO	Akronim badania klinicznego
mTP53	Mutacja genu TP53
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCI-WG	Grupa robocza Narodowego Instytutu Raka (<i>National Cancer Institute – Working Group</i>)
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
nPR	Odpowiedź na leczenie z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (<i>Nodular partial response</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomised controlled trial</i>)
OB	Okres obserwacji
OFA	Ofatumumab
OL	Okres leczenia

ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Istotność statystyczna
p.c.	Powierzchnia ciała
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progression of disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PICO	Akronim populacja, interwencja, komparator i punkty końcowe
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (<i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
po	Podanie doustne (<i>łac. Per os</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
REACH	Akronim badania klinicznego
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RESONATE	Akronim badania klinicznego
RoB	Ryzyko błędu systematycznego (<i>Risk of bias</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
RWD	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)

SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stabilization of Disease</i>)
Sk	Skuteczność
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (<i>Small lymphocytic lymphoma</i>)
SLR-ITC	Akronim dla przeglądu systematycznego z porównaniem pośrednim (<i>Systematic Literature Review with Indirect Treatment Comparison</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor Lysis Syndrome</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (<i>Time to Next Treatment</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Kluczowe informacje

1. Schemat VEN + RTX (wenetoklaks + rytuksymab) jest opcją terapeutyczną o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej, którego skuteczność oraz bezpieczeństwo u chorych z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii potwierdzono w ramach dużego randomizowanego badania klinicznego (MURANO).
2. Zastosowanie schematu VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX (bendamustyna + rytuksymab) u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem:
 - przeżycia całkowitego (OS),
 - przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)
 - przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS).
3. Schemat VEN + RTX zwiększał do 90% odsetek pacjentów z ogólną na leczenie (ORR), przy czym różnica względem komparatora była szczególnie wyraźna w przypadku **odpowiedzi całkowitych**, a także negatywizacji choroby resztkowej (MRD(-)), a więc markerów świadczących o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.
4. Skuteczność względna VEN + RTX jest niezależna od dotychczas poznanych czynników rokowniczych, w tym obecności del17p i/lub mTP53, odpowiedzi na wcześniejszą terapię (oporność/nawrót), wieku, rasy, płci, liczby wcześniejszych terapii, a także obecności innych zaburzeń cytogenetycznych.
5. Korzyści związane ze stosowaniem VEN + RTX należy uznać za istotne klinicznie, co potwierdzono w ocenie przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza opracowanego przez ESMO-MCBS.
6. Schemat VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX nie zwiększał ryzyka zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zaprzestania terapii czy redukcji dawki z powodu AE. W grupie VEN + RTX częściej raportowano laboratoryjnie stwierdzaną neutropenię stopnia 3-4, natomiast gorączka neutropeniczna częściej występowała u chorych z grupy BEND + RTX.
7. Schemat VEN + RTX uzyskał status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), przyznawany interwencjom przeznaczonym do leczenia poważnych lub zagrażających życiu schorzeń, których zastosowanie związane jest ze znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji.
8. Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej nie tylko wpisują VEN + RTX w algorytm postępowania z oporną/nawrotową PBL, ale wskazują ją jako opcję preferowaną.

9. W zestawieniu jakościowym wyników badań stwierdzono, że odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ogólną na leczenie, odpowiedź całkowitą, a także odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym i wolnym od progresji był numerycznie wyższy u pacjentów leczonych VEN + RTX niż u chorych leczonych IBR.
10. Istotną zaletą schematu VEN + RTX jest ograniczony do 2 lat czas trwania leczenia, co oznacza, że stanowi pierwszą terapię celowaną, która oferuje wysoką skuteczność przy ograniczonym maksymalnym czasie trwania terapii. Wszystkie dotychczasowe terapie celowane (ibrutynib, idelalizyb) stosowane są do momentu wystąpienia progresji choroby.

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuskymabem (RTX) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej terapii. Skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji oceniono względem bendamustyny w skojarzeniu z rytuskymabem (BEND + RTX) oraz ibrutynibu (IBR).

■ Metodyka

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

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym 1 wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie bezpośrednio oceniające skuteczność i bezpieczeństwo VEN + RTX względem BEND + RTX (MURANO). Pozostałe odnalezione prace to 3 niezaślepienie, randomizowane próby kliniczne dla IBR (RESONATE, Huang 2017, Burger 2019). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także 3 opracowania wtórne.

■ Wyniki porównania bezpośredniego VEN + RTX vs BEND + RTX

Wyniki w populacji docelowej

Wykazano istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - HR = 0,19 [0,14; 0,25], p < 0,001 w ocenie badacza;
 - HR = 0,19 [0,13; 0,28], p < 0,0001 w ocenie niezależnej komisji
- wydłużania przeżycia całkowitego (OS): HR = 0,41 [0,26; 0,65], p < 0,0001
- wydłużania przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS): HR = 0,17 [0,11; 0,25], p < 0,0001
- zwiększania odsetka odpowiedzi na leczenie:
 - ██████████ ██████████ w ocenie badacza; RR = 1,28 [1,16; 1,40], NNT_{23,8 mies.} = 6 [4; 8] w ocenie niezależnej komisji
 - ██████████

■ wydłużenia mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 47,9 mies.: ■

- zwiększania odsetka pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej:
 - we krwi obwodowej: RR = 3,62 [2,78; 4,71], NNT_{23,8 mies.} = 2 [2; 2]
 - w szpiku kostnym: RR = 17,76 [5,64; 55,86], NNT_{23,8 mies.} = 4 [4; 6], p < 0,0001.

Dodatkowo potwierdzono, że zastosowanie VEN + RTX w porównaniu do terapii BEND + RTX nie prowadzi do pogorszenia jakości życia.

Wyniki w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że skuteczność VEN + RTX nie jest uzależniona od obecności zaburzeń cytogenetycznych, w tym m.in. obecności del17p i/lub mTP53.

W podgrupie pacjentów bez del17p i/lub mTP53 VEN + RTX wykazywał istotną statystycznie przewagę nad BEND + RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - u pacjentów bez del17p: ■
 - u pacjentów bez mTP53: ■
 - u pacjentów bez del17p/mTP53: ■
- zwiększania odsetka negatywizacji MRD we krwi obwodowej u pacjentów bez del17p: RR = 3,30 [2,16; 5,05], NNT_{23,8 mies.} = 3 [2; 3], p < 0,001.

Dostępne wyniki **w podgrupie pacjentów z del17p i/lub mTP53** wskazują na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie:

- wydłużania przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - u pacjentów z del17p: ■ w ocenie badacza; HR = 0,21 [0,09; 0,49], p < 0,0001 w ocenie niezależnej komisji
 - u pacjentów z mTP53: ■
 - u pacjentów bez del17p/mTP53: ■
- zwiększenia odsetka negatywizacji MRD we krwi obwodowej u pacjentów z del17p/mTP53: RR = 10,68 [4,03; 28,29], NNT_{23,8 mies.} = 2 [2; 3], p < 0,001.

■ Porównanie pośrednie metodą zestawienia jakościowego

Wyniki w populacji docelowej

Wyniki porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego wskazują, iż w populacji uprzednio leczonych pacjentów z PBL, w grupie VEN + RTX obserwowano numerycznie wyższy odsetek:

- przeżyć wolnych od progresji po 12 i 48 mies. (93% ■) względem IBR (81–84% / 47%),
- przeżyć całkowitych po 12 i 48-mies. (96% ■) względem IBR (88–89% / 62%),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie ■ względem IBR (77%).

Wyniki w podgrupach

W **podgrupie pacjentów z del17p i/lub mTP53**, podobnie jak w populacji ogólnej, odsetek pacjentów wolnych od progresji po zastosowaniu VEN + RTX był numerycznie wyższy niż u chorych leczonych IBR zarówno po 12 mies. (96% vs 79%), jak również po 48 mies. [REDACTED] vs 38%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE. Stosowanie VEN + RTX istotnie statystycznie zwiększało odsetek raportowanych AE stopnia 3 i 4 w porównaniu z BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE było porównywalne. Spośród AE stopnia 3 i 4 w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię.

Wyniki zestawienia jakościowego w zakresie profilu bezpieczeństwa VEN + RTX i pozostałych komparatorów wskazują na porównywalną częstość raportowania AE ogółem, AE stopnia 3. lub 4., AE/SAE związanych z leczeniem oraz zgonów z powodu AE. U pacjentów stosujących VEN + RTX rzadziej odnotowywano SAE oraz zgony ogółem w porównaniu do IBR. Spośród AE stopnia 3. lub 4. w grupie VEN + RTX częściej raportowano neutropenię niż w grupie stosującej IBR.

Wnioski końcowe

Schemat VEN + RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej terapii. Zastosowanie tej terapii przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym zwłaszcza odpowiedzi całkowitej, a także odsetka osób wolnych od cech choroby resztkowej, wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i bez pogorszenia jakości życia.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Szczegóły
Populacja	Dorośli pacjenci z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.
Oceniana interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, zgodnie z zapisami ChPL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + rytuksymab • Ibrutynib Komparatory stosowane w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia
	Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa

2. Problem zdrowotny

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

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została ukierunkowana na odnalezienie dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (tj. VEN + RTX) i komparatora (BEND + RTX). Drugą strategię opracowano w celu identyfikacji dowodów naukowych dla kolejnego komparatora, tj. IBR.

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

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Obszar	Szczegóły
Kryteria włączenia	
Populacja	Dorośli pacjenci z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i>
Interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce zgodnej z ChPL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + rytuksymab • Ibrutinib w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac, w których zamieszczono wyniki porównania bezpośredniego między ocenianą interwencją a komparatorami, a w przypadku ich braku poszukiwano prac umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.</i>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), • Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), • Minimalna choroba resztkowa (MRD) • Jakość życia • AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, <i>real world data</i>) • Przeglądy systematyczne <i>Badania RWD dla komparatorów kwalifikowano pod warunkiem dostępności tego rodzaju danych dla ocenianej interwencji.</i>
Kryteria wykluczenia	
Kryteria wykluczenia	• Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery).

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych dla ocenianej interwencji i komparatorów przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Obydwa przeszukania w elektronicznych bazach informacji medycznej zostały przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategie wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano również wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategie wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (MMo). Poprawność przeprowadzonych wyszukiwań (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została zweryfikowana przez innego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.

- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)
 - ESMO (*The European Society for Medical Oncology*)
 - ASH (*American Society of Hematology*)
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 9 lipca 2020 r. (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

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

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [4]. 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 i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od ocen uzyskanych w poszczególnych domenach, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [5].

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

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, obecność zaburzeń cytogenetycznych i wcześniejszych linii leczenia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II [6].

Formularze dla oceny wiarygodności badań pierwotnych i wtórnych zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.1, F.2).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (MMo), według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez jednego z dwóch analityków (EŁ / AST). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów z rejestracji leku, doniesień konferencyjnych i abstraktów. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. abstraktów) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

3.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównań bezpośrednich dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych – ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. OS, PFS) prezentowano w

postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych. Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie polegające na jakościowym zestawieniu wyników z poszczególnych badań dla interwencji oraz jednego z komparatorów. Zestawienie jakościowe przeprowadzono w populacji ogólnej zakwalifikowanych badań, a w miarę dostępności danych również w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność lub brak del17p/mTP53 oraz rodzaj niepowodzenia uprzedniej terapii (oporność/nawrót). Wyniki badań zestawiano dla najbardziej zbliżonych i/lub najdłuższych okresów obserwacji.

[Redacted content]

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4 badania pierwotne spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym:

- 1 badanie RCT dla VEN + RTX vs BEND + RTX: MURANO – 25 publikacji;
- 3 badania RCT dla IBR: RESONATE – 30 publikacji, Huang 2017 – 2 publikacje, Burger 2019 – 3 publikacje,

Ponadto, kryteria włączenia spełniły 3 opracowania wtórne (SLR-ITC 2018, Farooqui 2020, Chen 2019), opisane w 4 publikacjach.

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych typu RWD (real world data), dotyczących ocenianej interwencji VEN + RTX.

Poniżej zamieszczono zestawienie badań włączonych w postaci podsumowania (Tabela 3), natomiast w Aneksie zaprezentowano szczegółowy wykaz zakwalifikowanych prac (Rozdz. A.3) wraz opisem procesu selekcji badań na diagramach PRISMA (Rozdz. A.4). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia również przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Tabela 3.
Badania włączone do analizy klinicznej - podsumowanie

Terapia	Badanie	Liczba publikacji	Ref.
Badania pierwotne			
VEN + RTX	MURANO	25	[7–31]
	RESONATE	30	[32–61]
IBR	Huang 2017	2	[62, 63]
	Burger 2019	3	[64–66]
Opracowania wtórne			
VEN + RTX	SLR-ITC 2018	2	[67, 68]
	Chen 2019	1	[69]
	Farooqui 2020	1	[70]

5. Charakterystyka i ocena homogeniczności badań

5.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (MURANO), opisane w 25 publikacjach, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej VEN + RTX względem terapii skojarzonej BEND + RTX u pacjentów, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej terapii.

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (podtyp IIA wg AOTMiT), wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą obecność delecji 17p (obecność vs brak), status odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PBL wysokiego ryzyka vs PBL niskiego ryzyka) oraz region geograficzny. W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania leków w grupie badanej i grupie kontrolnej, a także ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji. Pomimo braku zaślepienia najważniejsze punkty końcowe analizowane w badaniu podlegały ocenie przez zaślepiiony, niezależny komitet IRC (np. PFS, ORR). Podsumowanie dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (RoB 2) zamieszczono poniżej (Tabela 4), natomiast szczegółową ocenę wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Dodatkowo, oceniano również przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, negatyvizację choroby resztkowej (MRD(-)), jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki obejmujące skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Bezpieczeństwo z kolei oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana analiza ITT, mITT). Uzyskane w badaniu MURANO wyniki analizowano w ramach trzech analiz cząstkowych – analiza I: mediana okresu obserwacji 23,8 mies. (*cut-off*: 8.05.2017 r.), analiza II: mediana okresu obserwacji 36 mies. (*cut-off*: 8.05.2018 r.) oraz analiza III: 47,9 mies. (*cut-off*: 8.05.2019 r.). W badaniu testowano hipotezę *superiority*. Sponsorem badania były firmy AbbVie i Genetech.

Do badania włączono 389 pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej terapii. Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła 65 lat, a mężczyźni stanowili 74% grupy badanej. Przed włączeniem do badania pacjenci stosowali od 1 do >3 linii leczenia, w ramach których otrzymywali: leki alkilujące (94), analogi puryn (81), RTX (77), BCRi (2). Obecność del17p stwierdzono u 27%, mutację TP53 u 26%, oporność u 15%, a nawrót choroby u pozostałych 85% pacjentów.

Większość osób biorących udział w badaniu cechowała się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (0 lub 1: 99%, 2: 0,5–1%).

Pacjenci w ramach badania otrzymywali VEN w dawce 400 mg na dobę (poprzedzony okresem dostosowania dawki *ramp-up*) przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności. BEND podawano w dawce 70 mg/ m² p.c. w 1. i 2. dniu każdego z 6 cykli. Obie opcje podawano w skojarzeniu z RTX w dawce 375 mg/m² p.c. (w cyklu 1), a następnie w dawce 500 mg/m² p.c. w cyklach od 2. do 6. (Rysunek 1). W badaniu stosowano m.in. profilaktykę przeciw zespołowi rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) oraz premedykację przed podaniem RTX. Dopuszczano stosowanie kointerwencji, które podawano m.in. pacjentom z obecnością chorób współtowarzyszących. Pierwotny protokół badania nie dopuszczał możliwości *cross-over*, natomiast zgodnie z najnowszymi danymi, pacjenci z potwierdzoną progresją choroby, którzy nie otrzymali kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego mogli opcjonalnie uczestniczyć w badaniu podrzędnym, w którym otrzymali terapię VEN + RTX (ponowne leczenie lub *cross-over* w zależności od alokacji do grup). Dla daty odcięcia III analizy cząstkowej (8.05.2019 r.) z tej możliwości skorzystało 11 pacjentów, natomiast planowana liczebność tej grupy wynosi 30 pacjentów.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki i charakterystyki badania przedstawiono w Rozdz. 5.3 (Tabela 6, Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.1, B.3).

Rysunek 1.
Schemat badania MURANO z opisem dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej



Tabela 4.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MURANO na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	MURANO
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie

Domena	Obszar	MURANO
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
	Ogólne ryzyko błędu	Niskie

5.2. Badania dla IBR

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 badania randomizowane dla IBR (RESONATE, Huang 2017, Burger 2019), opisane łącznie w 35 publikacjach.

Wszystkie ww. badania zaprojektowano jako randomizowane (podtyp IIA wg AOTMiT), niezaślepienie próby kliniczne w układzie grup równoległych, przeprowadzone u pacjentów z PBL/SLL, poddanych uprzednio co najmniej jednej terapii. Badania RESONATE i Huang 2017 były wieloośrodkowymi badaniami fazy III, w ramach których skuteczność i bezpieczeństwo IBR porównywano względem monoterapii przeciwciałami anti-CD20, odpowiednio OFA i RTX. Z kolei w jednoośrodkowym badaniu fazy II Burger 2019, terapię skojarzoną IBR + RTX oceniano względem monoterapii IBR. W badaniach RESONATE oraz Huang 2017 przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p (obecność vs brak) oraz oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs brak), a ponadto, w badaniu RESONATE również ze względu na region geograficzny (Ameryka Płn. vs reszta świata). W badaniu Burger 2019 stratyfikację przeprowadzono względem: stanu sprawności wg ECOG oraz obecności zaburzeń cytogenetycznych (mTP53 i/lub del17p, del11q bez del17p lub mTP53, brak/nieznane). W badaniach RESONATE oraz Huang 2017 zadbano o ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IWRS, natomiast w badaniu Burger 2019 nie podano szczegółowych informacji dotyczących utajnienia alokacji.

W żadnym z badań dla IBR nie zastosowano zaślepienia pacjentów i personelu, co można tłumaczyć odmiennym schematem dawkowania oraz różnicami w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi opcjami. Pomimo braku zaślepienia, część ocenianych punktów końcowych w badaniu RESONATE była analizowana również niezależną komisją (m.in. progresja). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane (RoB 2) w badaniu RESONATE oceniono jako niskie, natomiast w badaniach Burger 2019 i Huang 2017 zidentyfikowano pewne zastrzeżenia. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki i charakterystyki badania przedstawiono w Rozdz. 5.3 (Tabela 6, Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.2, B.3).

We wszystkich pracach dla IBR, podobnie jak w badaniu MURANO, pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS). Oceniano także m.in. przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie (ORR) i czas jej trwania oraz bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0. Wyniki dotyczące skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast bezpieczeństwo wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W badaniach testowano hipotezę *superiority*.

Mediana najdłuższego okresu obserwacji wynosiła 65,3 mies. w grupie IBR badania RESONATE 35,8 mies. dla ramienia IBR w badaniu Burger 2019 oraz 17,8 mies. w badaniu Huang 2017. Sponsorem badań RESONATE i Huang 2017 były firmy Pharmacyclics LLC oraz Janssen Research&Development LCC, natomiast badania Burger 2019 Pharmacyclics LLC, AbbVie Company, Leukemia & Lymphoma Society i MD Anderson Cancer Center Support (CA016672).

W badaniu RESONATE w ramieniu IBR uczestniczyło 195 pacjentów, natomiast w badaniu Huang 2017 oraz Burger 2019 odpowiednio 106 oraz 104 pacjentów. W badaniach RESONATE oraz Huang 2017 ok. 95% populacji stanowili pacjenci z PBL, natomiast w badaniu Burger 2019 odsetek ten wynosił 100%. Do badania Burger 2019, poza pacjentami uprzednio leczonymi, kwalifikowano również chorych z obecnością del17p i/lub mTP53, nie poddanych wcześniej żadnej terapii. Z uwagi na zakres niniejszej analizy, wyniki pochodzące z badania Burger 2019 przedstawiono wyłącznie dla pacjentów uprzednio leczonych (N = 89).

Populacje badań RESONATE i Huang 2017 były mieszane pod względem pochodzenia etnicznego, przy czym w badaniu RESONATE przeważała rasa kaukaska (89%), natomiast w badaniu Huang 2017 – rasa azjatycka (87%). W badaniu Burger 2019 r. nie przedstawiono szczegółowych informacji nt. rasy i grupy etnicznej pacjentów włączonych do badania. Mediany wieku pacjentów leczonych IBR, w zależności od badania, wynosiły 65–67 lat, a mężczyźni stanowili 66–73% populacji badanej. Przed włączeniem do badań pacjenci stosowali uprzednio od 1 do ≥3 linii leczenia. Obecność del17p w ramieniu IBR w poszczególnych badaniach stwierdzano u 22–33%, natomiast mTP53 – u 28–51%. Pacjenci biorący udział w ww. badaniach cechowali się dobrym stanem ogólnym wg klasyfikacji ECOG (wynik 0 lub 1 miało 100% uczestników badania). W badaniach RESONATE oraz Huang 2017 nie zaprezentowano informacji o odsetku pacjentów z opornością i nawrotem, natomiast w badaniu Burger 2019, pacjenci z nawrotem stanowili 100% populacji uprzednio leczonej (86% całego badania).

We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali IBR doustnie w dawce 420 mg/dobę do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dawkowanie schematów, z którymi porównywano IBR zamieszczono w Aneksie (Rozdz. B.2). Protokoły badań RESONATE oraz Huang 2017 dopuszczały możliwość *cross-over* w przypadku progresji choroby.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki i charakterystyki badania przedstawiono w Rozdz. 5.3 (Tabela 6, Tabela 7), natomiast szczegółowe informacje wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.2, B.3).

Tabela 5.
Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla IBR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Domena	Obszar	RESONATE	Huang 2017	Burger 2019
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie	Niskie

Domena	Obszar	RESONATE	Huang 2017	Burger 2019
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie	Pewne zastrzeżeń	Pewne zastrzeżenia

5.3. Ocena homogeniczności badań

Odnalezione dowody naukowe wskazują, iż porównanie bezpośrednio względnych efektów terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi opcjami możliwe jest wyłącznie dla VEN + RTX i BEND + RTX na podstawie badania MURANO, natomiast w odniesieniu do IBR, z uwagi na brak badań H2H, konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego. Z uwagi na brak badań ze wspólną grupą referencyjną, a także badań umożliwiających utworzenie sieci przejść pomiędzy odnalezionymi badaniami, zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o wyniki badania dla ocenianej interwencji oraz badania dla komparatora.

Badanie dla VEN + RTX (MURANO) oraz badania dla IBR (RESONATE, Huang 2017, Burger 2019) są zasadniczo homogenne pod względem metodyki (wszystkie prace to randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne) oraz ocenianych punktów końcowych (m.in. PFS, OS, ORR), natomiast pewne różnice dotyczą wyjściowej charakterystyki pacjentów, w tym w szczególności rasy, obecności zaburzeń cytogenetycznych, a także liczby wcześniejszych terapii. W badaniu MURANO populacja była mieszana pod względem pochodzenia etnicznego z przewagą rasy kaukaskiej (97%), podobnie badanie RESONATE (89%). Podczas gdy w badaniu Huang 2017 przeważała rasa azjatycka (87%), a w badaniu Burger 2019 r. nie podano nt. szczegółowych informacji. Pomimo różnic pomiędzy badaniami dla IBR pod względem pochodzenia etnicznego pacjentów uzyskane wyniki w nich wyniki były spójne i wskazują, że skuteczność IBR jest niezależna od rasy pacjentów [71]. Tym samym wydaje się, że różnice pod względem rasy pacjentów pomiędzy badaniem MURANO a badaniami dla IBR nie mają wpływu na wyniki prównania pośredniego.

Odsetek pacjentów z del17 leczonych VEN + RTX w badaniu MURANO wynosił 27% i był zbliżony do odsetka pacjentów w badaniach Huang 2017 (22%) oraz Burger 2019 (25%), podczas gdy w badaniu RESONATE obecność del17p stwierdzono u 32% pacjentów. Zaobserwowane rozbieżności w zakresie charakterystyki wyjściowej nie mają jednak istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki, gdyż po pierwsze różnice były niewielkie (maksymalnie 5 pp), a po drugie skuteczność zarówno VEN + RTX jak i IBR nie jest zależna od obecności zaburzeń cytogenetycznych, w tym także del17p [7, 32].

Zarówno w badaniu MURANO jak i badaniach dla IBR udział brali pacjenci po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia, przy czym odsetek pacjentów w badaniu MURANO otrzymujących ≥ 3 wcześniejsze linie leczenia wynosił 13% i był zbliżony do odsetka z badań Huang 2017 (25%) oraz Burger 2019 (20%), podczas gdy w badaniu RESONATE odsetek ten wynosił 53%. Szczegółowa analiza wyników poszczególnych badań dla IBR wskazuje, iż pomimo rozbieżności

w zakresie odsetka pacjentów stosujących wcześniejsze linie leczenia uzyskiwano stosunkowo spójne wyniki. Wobec powyższego w ramach porównania jakościowego uwzględniono wszystkie 3 badania IBR.

Tabela 6.
Zestawienie metodyki w badaniach dla ocenianej interwencji i komparatorów

Badanie	Porównanie	Rodzaj badania				Mediana OI (mies.)	Mediana OB (mies.)	RoB2 / NICE	Dostępne punkty końcowe w analizowanej populacji
		Metodyka	Układ	Podtyp wg AOTMIT	Testowana hipoteza				
MURANO	VEN + RTX vs BEND + RTX	RCT, OL, F3, W	Równoległy	IIA	Superiority	24,4 vs 5,5 ^a	48,1 vs 47,7	N	PFS, OS, EFS, ORR, DOR, TTNT, QoL, MRD(-), Bp
RESONATE	IBR vs OFA	RCT, OL, F3, W	Równoległy	IIA	Superiority	4,1 vs 5,3	65,3 vs 65,6	N	PFS, OS, ORR, QoL, Bp
Huang 2017	IBR vs RTX	RCT, OL, F3, W	Równoległy	IIA	Superiority	16,4 vs 4,6	17,8	PZ	PFS, OS, ORR, Bp
Burger 2019	IBR vs IBR + RTX	RCT, OL, F2, J	Równoległy	IIA	Superiority	29,7 vs 27,4	35,8 vs 36,4	PZ	ORR

Bp – bezpieczeństwo; DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*); EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (*event-free survival*); F2 – badanie fazy II; F3 – badanie fazy III; J – badanie jednoosrodkowe; MRD – choroba resztkowa (*minimal residual disease*); N – niskie; nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomised controlled trial*); OB – okres obserwacji; OI – okres interwencji; OL – badanie niezaślepienie (*open-label*); ORR – odpowiedź na leczenie (*overall response*); OS – przeżycie całkowite (*overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (*progression-free survival*); QoL – jakość życia (*quality of life*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (*randomised controlled trial*); PZ – pewne zastrzeżenia; TTNT – czas do kolejnej linii leczenia (*time to next treatment*); W – badanie wieloośrodkowe.

Tabela 7.
Zestawienie charakterystyki wyjściowej w badaniach dla ocenianej interwencji i komparatorów

Badanie	Schemat leczenia	N	Mediana wieku [lata]	Mediana czasu trwania choroby [mies.]	Mężczyźni (%)	PBL (%)	ECOG/WHO		del17p (%)	mTP53 (%)	Oporność (%)	Nawrót wczesny (%)	Nawrót późny (%)	Uprzednie linie (%)			Rai (%)	
							0-1	2						1	2	≥3	0-II	III-IV
MURANO	VEN + RTX	194	64,5	72 (bd)	70	100	99	1	27	27	15	85		57	29	13	68	23
	BEND + RTX	195	66,0	84 (bd)	77	100	99	1	25	27	15	85		60	22	18	74	13
RESONATE		195	67	92	66	95	100	0	32	51	bd	bd	bd	18	29	53	44	56
Huang 2017	IBR	106	65	40	73	94	100	0	22	bd	bd	bd	bd	52	23	25	20	80
Burger 2019		104	65	bd	72	100	100	0	25	28	0	86 ^a		65	20	63	37	

a) Pozostałe 14% stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni z del17p i/lub mTP53. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki wyłącznie dla 89 pacjentów uprzednio leczonych (86%).

6. Wyniki analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego (VEN + RTX vs BEND + RTX)

6.1. Przeżycie wolne od progresji

Populacja ogólna

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w ocenie badacza jak i w ocenie niezależnego komitetu (Tabela 8, Wykres 1). Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza w grupie VEN + RTX była 3-krotnie dłuższa niż w grupie BEND + RTX [23,8 vs 7,9]. Wyższe były również odsetki pacjentów wolnych od progresji w kolejnych punktach czasowych, a ocena przeprowadzona po 48 mies. wskazuje, że różnica ta była ponad 10-krotna (Tabela 9).

Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
Ocena badacza						
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	17,0 [15,5; 21,6]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,001
Analiza II / OB: 36,0	194	NR [bd]	195	17,0 [bd]	0,16 [0,12; 0,23]	<0,001
Analiza III / OB: 47,9	█	█	█	█	0,19 [0,14; 0,25]	<0,0001
Ocena IRC						
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	18,1 [15,8; 22,3]	0,19 [0,13; 0,28]	<0,0001

NR – nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 9. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Ocena badacza			
Analiza I / OB: 23,8	12	92,7 [89,1; 96,4]	72,5 [65,9; 79,1]
	24	84,9 [79,1; 90,6]	36,3 [28,5; 44,0]
Analiza II / OB: 36,0	36	71,4 [64,8; 78,1]	15,2 [9,1; 21,0]
Analiza III / OB: 47,9	48	57,3 [49,4; 65,3]	4,6 [0,1; 9,2]

a) Wartości estymowane.



Wyniki w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych (del17p, mTP53), a także ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (oporność vs nawrót), wskazują na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX niezależnie od obecności powyższych czynników (wartość p dla testu interakcji wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyodrębnionymi podgrupami). Jednocześnie wartość estymat niezależnie od wyodrębnionej subpopulacji była zbliżona, z wyjątkiem podgrupy z opornością PBL, w której obserwowano nieco wyższą wartość HR, przy czym analizowana podgrupa była jedną z najmniejszych pod względem liczebności, a mimo to także obserwowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania VEN + RTX (Tabela 10). Szczegóły dotyczące porównania VEN + RTX vs BEND + RTX w pozostałych podgrupach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. D.1, Wykres 6).

Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 36 mies. był znamienne wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie BEND + RTX, a różnica pomiędzy grupami dla populacji z del17p była 4-krotnie wyższa, podczas gdy u chorych bez del17p około 3,5-krotnie wyższa (Tabela 11, Wykres 2).

Tabela 10.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie		p ^b
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	p ^a	
Ocena badacza								
Analiza I / OB: 23,8	del17p(+)	46	NR [27,6; NR]	46	15,4 [10,0; 21,0]	0,13 [0,05; 0,29]	<0,0001	0,437
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,12; 0,32]	bd	
	oporność	30	NR [bd]	29	13,6 [bd]	0,32 [0,15; 0,70]	bd	0,080
	nawrót	164	NR [bd]	166	18,6 [bd]	0,14 [0,09; 0,23]	bd	
	mTP53(-)	144	NR [bd]	133	21,2 [bd]	0,15 [0,09; 0,25]	bd	0,571
	mTP53(+)	48	NR [bd]	51	12,9 [bd]	0,19 [0,10; 0,36]	bd	
Analiza II / OB: 36,0	del17p(+)	46	NR [bd]	46	15,4 [bd]	0,21 [0,11; 0,39]	<0,0001	0,794
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,13; 0,29]	bd	
	mTP53(-)	119	NR [bd]	116	21,6 [bd]	0,16 [0,01; 0,25]	<0,0001	0,414
	mTP53(+)	36	NR [bd]	42	12,2 [bd]	0,11 [0,06; 0,24]	<0,0001	
Analiza III / OB: 47,9								
Ocena IRC								
Analiza I / OB: 23,8	del17(+)	46	NR [27,6; NR]	46	16,1 [13,6; 22,3]	0,21 [0,09; 0,49]	<0,0001	nd

NR– nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

c) Wartość *stratified* HR = 0,25 [0,14; 0,46].

Tabela 11.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
			% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza III / OB: 47,9	del17p(+)	12	95,6 [89,5; 100,0]	64,4 [49,4; 79,4]

a) Wartości estymowane.



6.2. Przeżycie całkowite












Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują, że stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (Tabela 12, ). W grupie leczonej schematem VEN + RTX wyższy był również estymowany odsetek przeżyć całkowitych w kolejnych punktach czasowych, a po 48 mies. różnica pomiędzy grupami wynosiła niespełna 20 punktów procentowych (Tabela 13).

Tabela 12.
Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	NR [NR; NR]	0,48 [0,25; 0,90]	0,0186
Analiza II / OB: 36,0	194	bd	195	bd	0,50 [0,30; 0,85]	0,0093
Analiza III / OB: 47,9					0,41 [0,26; 0,65]	<0,0001

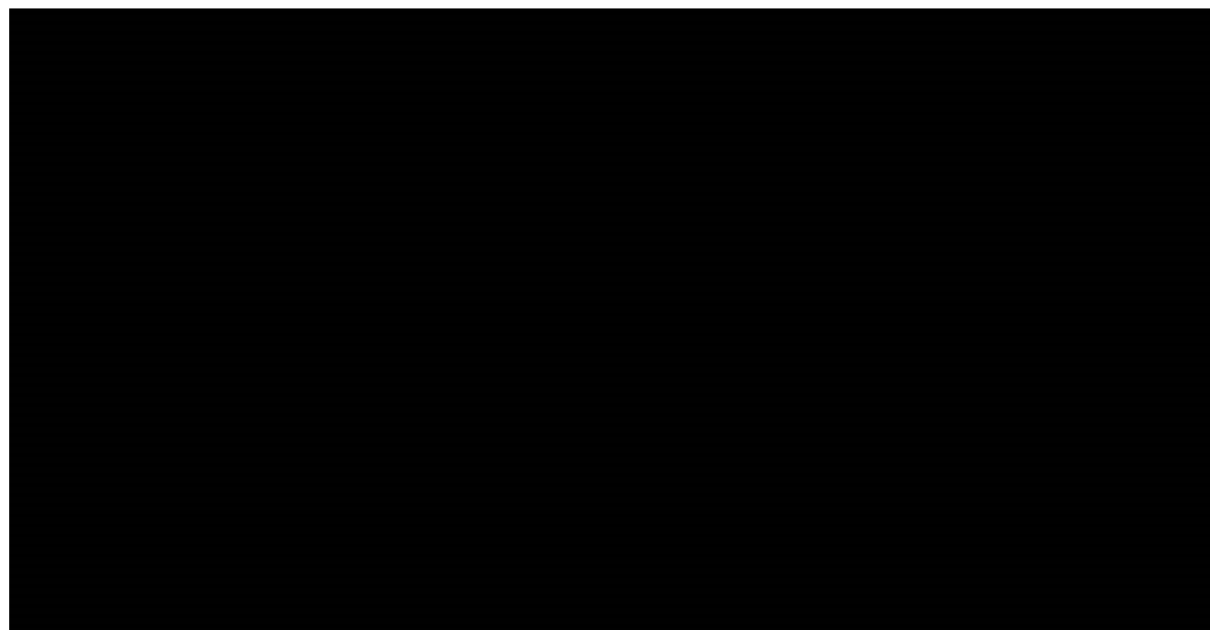
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 13.
Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza I / OB: 23,8	12	95,9 [93,0; 98,7]	91,1 [86,9; 95,3]
Analiza III / OB: 47,9			
			

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a

a) Wartości estymowane.



6.3. Przeżycie wolne od zdarzeń

W ocenie badaczy stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) definiowanych jako wystąpienie progresji choroby/oporności, zgonu lub rozpoczęcie nowej terapii w zakresie leczenia PBL. W grupie pacjentów stosujących VEN + RTX nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od zdarzeń, z kolei w grupie stosującej BEND + RTX wynosiła ona 16,4 mies. (Tabela 14, Wykres 4). Odsetek pacjentów przeżywających 24 mies. bez zdarzeń był niemal 2,5-krotnie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie kontrolnej (Tabela 15).

Tabela 14.
Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	16,4 [14,6; 21,2]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,0001

NR – *not reached*

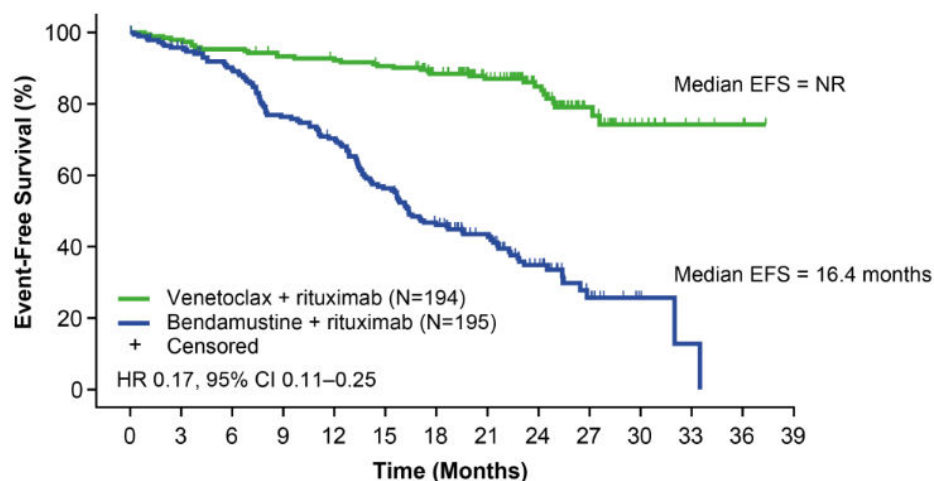
a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 15.
Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX	BEND + RTX
		% [95% CI] ^a	% [95% CI] ^a
Analiza I / OB: 23,8	24	84,9 [bd]	34,8 [bd]

a) Wartości estymowane.

Wykres 4.
Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza I / OB (mediana): 23,8 mies.)



No. of patients at risk

Venetoclax + rituximab	194	189	184	178	175	171	155	113	75	33	14	5	3
Bendamustine + rituximab	195	177	162	138	126	101	80	56	34	11	3	1	

6.4. Odpowiedź na leczenie

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie zarówno w ocenie badaczy (93% vs 68%), jak i w ocenie niezależnej komisji (92% vs 72%), przy czym o ile odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był porównywalny w obu grupach, to odpowiedź całkowitą ponad 3-krotnie częściej uzyskiwali chorzy stosujący schemat VEN + RTX (Tabela 16, Tabela 17).

Wyniki najnowszych analiz cząstkowych wskazują, że mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi w grupie VEN + RTX była 2,5-krotnie dłuższa niż w grupie BEND + RTX (Tabela 18, Wykres 5). Ponadto, u pacjentów z grupy VEN + RTX istotnie statystycznie rzadziej rozpoczynano kolejną linię leczenia niż u pacjentów z grupy BEND + RTX (Tabela 19). Mediana czasu do następnego leczenia w grupie VEN + RTX nie została osiągnięta, natomiast w grupie BEND + RTX wynosiła 23,9 mies. (Tabela 20).

Tabela 16.

Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza I / OB (mediana): 23,8 mies.					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
CR + CRi	52/194 (27)	16/195 (8)	3,27 [1,93; 5,52]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001
nPR	6/194 (3)	12/195 (6)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
PR	123/194 (63)	104/195 (53)	1,19 [1,00; 1,41]	NNT = 10 [6; 310]	bd
SD ^b	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Analiza II / OB (mediana): 36,0 mies.					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	bd
CR + CRi	54/194 (28)	17/195 (9)	3,19 [1,92; 5,30]	NNT = 6 [4; 9]	bd
nPR/PR	127/194 (66)	115/195 (59)	1,11 [0,95; 1,30]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
SD ^b	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
Analiza III / OB (mediana): 47,9 mies.					

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Stabilną chorobę analizowano jako negatywny punkt końcowy.

c) Raportowany przez autorów badania OR = 7,81 [3,97; 15,37].

Tabela 17.

Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza I / OB (mediana): 23,8 mies.					
ORR	179/194 (92)	141/195 (72)	1,28 [1,16; 1,40]	NNT = 6 [4; 8]	<0,0001
CR + CRi	16/194 (8)	7/195 (4)	2,30 [0,97; 5,46]	0,05 [-0,0001; 0,09]	0,0814
nPR	3/194 (2)	1/195 (1)	3,02 [0,32; 28,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
PR	160/194 (83)	133/195 (68)	1,21 [1,08; 1,36]	NNT = 8 [5; 18]	bd
SD	14/194 (7)	46/195 (24)	0,31 [0,17; 0,54]	NNT = 7 [5; 11]	bd
PD	1/194 (1)	0/195 (0)	3,02 [0,12; 73,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 18.
Czas utrzymania się odpowiedzi (DOR) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	181	NR [NR; NR]	132	19,4 [16,1; 22,6]	bd	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 19.
Kolejne linie leczenia w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Analiza II / OB: 36,0	27/194 (14)	91/195 (47)	0,30 [0,20; 0,44]	NNT = 4 [3; 5]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 20.
Czas do następnego leczenia (TTNT) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) (zakres)	N	Mediana (mies.) (zakres)	HR [95% CI] ^a	
Analiza I / OB: 23,8	194	NR [NR; NR]	195	26,4 [21,9; 33,1]	0,19 [0,12; 0,31]	<0,0001
Analiza II / OB: 36,0	bd	NR [bd]	bd	23,9 [0,0; 43,7]	bd	bd

NR – nie osiągnięto (*not reached*)

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

6.5. Minimalna choroba resztkowa

Wyniki populacji ogólnej

Odsetek pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej we krwi obwodowej oraz w szpiku kostnym był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie stosującej BEND + RTX we wszystkich analizowanych punktach czasowych (Tabela 21).

Tabela 21.
Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Pomiar MRD w:	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
MRD(-)					
24 mies. OB	93/194 (48)	4/195 (2) ^p	23,37 [8,76; 62,32]	NNT = 3 [2; 3]	bd
27 mies. OB	76/194 (39)	0/195 (0) ^p	153,78 [9,60; 2463,48]	NNT = 3 [3; 4]	bd
30 mies. OB	68/194 (35)	bd	bd	bd	bd
MRD(-) we krwi obwodowej					
9 mies. OB	121/194 (62)	26/195 (13)	4,68 [3,22; 6,80]	NNT = 3 [2; 3]	<0,0001
dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.	162/194 (84)	45/195 (23)	3,62 [2,78; 4,71]	NNT = 2 [2; 2]	bd
MRD(-) w szpiku kostnym					
dowolnym czasie w ciągu mediany OB 23,8 mies.	53/194 (27)	3/195 (2)	17,76 [5,64; 55,86]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Dane odczytane z wykresu.

Wyniki w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak del17p/mTP53 dla każdej z subpopulacji są spójne z wynikami dla populacji ogólnej i wskazują na przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie negatywizacji choroby resztkowej we krwi obwodowej (Tabela 22). Szczególnie korzystny efekt obserwowano w podgrupie pacjentów z obecnością del17p/mTP53.

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	Subpopulacja	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p ^a	p ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Analiza I: OB (mediana) 23,8 mies.							
MRD(-) we krwi obwodowej	del17p/mTP53(+)	41/72 (57)	4/75 (5)	10,68 [4,03; 28,29]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	0,030
	del17p/mTP53(-)	70/106 (66)	19/95 (20)	3,30 [2,16; 5,05]	NNT = 3 [2; 3]	<0,001	

a) Wartości raportowane przez autorów.

b) Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

6.6. Jakość życia

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej po 24 tyg. obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy: *M.D. Anderson Symptom Inventory* (MDASI), *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC-QLQ-C30) oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CLL 16* (EORTC-QLQ-CLL16) (Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 23.
Zmiana wyniku MDASI względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB. [mies.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Główny wskaźniki nasilenia objawów^{ab}	2,3	32	-0,53 (1,05)	73	-0,42 (1,52)	73	-0,11 [-0,61; 0,39]	bd
Nasilenie objawów charakterystyczne dla PBL^{ac}	2,3	32	-0,92 (0,97)	73	-0,83 (1,51)	73	-0,09 [-0,57; 0,39]	bd
Wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta^{ad}	2,3	30	-0,55 (2,18)	72	-0,07 (2,01)	72	-0,48 [-1,39; 0,43]	bd

a) Dane z 15 dnia 3 cyklu.

b) Do głównych objawów należą: ból, zmęczenie, nudności, niespokojny sen, zmartwienie, spływanie oddechu, zapamiętywanie, utrata apetytu, senność, suchość w ustach, smutek, wymioty, zdrętwienie.

c) Do objawów związanych z PBL należą: nocne poty, gorączka i dreszcze, obrzęk węzłów chłonnych, biegunka, stłuczenia i krwawienia, zaparcia.

d) Do objawów mających wpływ na poszczególne obszary życia pacjenta w ciągu ostatnich 24 godz. należą: ogólna aktywność, chodzenie, praca, nastrój, relacja z innymi ludźmi, radość z życia.

Tabela 24.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB [tyg.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Funkcjonowanie fizyczne	24	64	4,53 (16,04)	162	1,68 (18,76)	162	2,85 [-2,03; 7,73]	bd
Pełnienie ról społecznych	24	64	2,60 (25,58)	162	-0,41 (32,91)	162	3,01 [-5,05; 11,07]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	24	64	5,34 (18,69)	160	2,43 (20,61)	160	2,91 [-2,67; 8,49]	bd
Funkcjonowanie poznawcze	24	64	1,04 (18,28)	160	-2,19 (17,65)	160	3,23 [-2,02; 8,48]	bd
Funkcjonowanie społeczne	24	64	1,04 (19,22)	160	-4,06 (27,71)	160	5,10 [-1,27; 11,47]	bd
Ogólna jakość życia								
Ogólny stan zdrowia	24	64	6,51 (23,22)	160	4,32 (26,20)	160	2,19 [-4,80; 9,18]	bd

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

Tabela 25.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-CLL16 względem *baseline* w badaniu MURANO

Domena	OB [tyg.]	N	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie MD [95% CI]	p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Domeny funkcjonalne								
Efekty uboczne związane z leczeniem	24	64	0,13 (10,76)	161	0,81 (18,11)	161	-0,68 [-4,52; 3,16]	bd
Objawy związane z chorobą	24	64	-6,51 (18,45)	161	-5,80 (18,52)	161	-0,71 [-6,06; 4,64]	bd
Zmęczenie	24	64	-4,69 (21,30)	161	-3,11 (28,64)	161	-1,58 [-8,42; 5,26]	bd

Domena	OB [tyg.]	N	VEN + RTX	N	BEND + RTX	Porównanie	p
Infekcje	24	64	-1,69 (23,34)	161	-0,12 (23,28)	-1,57 [-8,32; 5,18]	bd

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie,

6.7. Bezpieczeństwo













Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, w tym związanych z leczeniem, także ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE było porównywalne. W grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3 i 4 niż w grupie BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE, w tym związanych z leczeniem, było porównywalne. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem (Tabela 26).

W grupie VEN + RTX istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu BEND + RTX było ryzyko wystąpienia nudności, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz reakcji nadwrażliwości przy wlewie, natomiast wyższe było ryzyko neutropenii, biegunki oraz zapalenia nosogardzieli. Z kolei spośród zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych do stopnia 3 i 4 w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię (Tabela 27).

W zakresie zdarzeń specjalnego zainteresowania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości przy wlewie stopnia 3 i 4, które znamienne statystycznie rzadziej występowały wśród pacjentów leczonych VEN + RTX (Tabela 28).

Dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji prezentowano wyłącznie dla grupy otrzymującej terapię VEN + RTX w podziale na okres, w którym stosowano terapię złożoną i okres gdy pacjenci otrzymywali VEN w monoterapii – w obu przypadkach częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona do wyników bezpieczeństwa VEN + RTX (łącznie bez podziału na ww. okresy) raportowanej z krótszego okresu (tj. mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 mies.) (Rozdz. Aneks D).

Tabela 26.
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95% CI]	
AE						
AE ogółem	Analiza I / OB: 23,8	194/194 (100)	185/188 (98)	1,02 [0,995; 1,04]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
						
AE 3 lub 4 stopień	Analiza I / OB: 23,8	159/194 (82)	132/188 (70)	1,17 [1,04; 1,31]	NNH = 8 [4; 30]	bd
						

Punkt końcowy	Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
AE związane z leczeniem						
Zaprzestanie terapii						
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Analiza I / OB: 23,8	25/194 (13) ^a	17/188 (9) ^b	1,43 [0,80; 2,55]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	Analiza I / OB: 23,8	10/194 (5) ^c	13/188 (7) ^d	0,75 [0,34; 1,66]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Redukcja dawki						
Redukcja dawki z powodu AE	Analiza I / OB: 23,8	27/194 (14) ^a	26/188 (14) ^b	1,01 [0,61; 1,66]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
	Analiza I / OB: 23,8	2/194 (1) ^c	2/188 (1) ^d	0,97 [0,14; 6,81]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
SAE						
SAE ogółem	Analiza I / OB: 23,8	90/194 (46)	81/188 (43)	1,08 [0,86; 1,35]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
SAE związane z leczeniem						
Zgony						
Ogółem	Analiza I / OB: 23,8	15/194 (8)	27/188 (14)	0,54 [0,30; 0,98]	NNT = 16 [8; 275]	bd
Z powodu AE	Analiza I / OB: 23,8	10/194 (5)	11/188 (6)	0,88 [0,38; 2,03]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd

- a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.
 b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.
 c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.
 d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

Tabela 27.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Bez względu na stopień^a					
Neutropenia	118/194 (61)	83/188 (44)	1,38 [1,13; 1,68]	NNH = 6 [3; 14]	bd
Biegunka	77/194 (40)	31/188 (16)	2,41 [1,67; 3,47]	NNH = 4 [3; 6]	bd
Nudności	41/194 (21)	64/188 (34)	0,62 [0,44; 0,87]	NNT = 8 [5; 25]	bd
Anemia	30/194 (15)	43/188 (23)	0,68 [0,44; 1,03]	-0,07 [-0,15; 0,005]	bd
Zmęczenie	34/194 (18)	39/188 (21)	0,84 [0,56; 1,28]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
Infekcja górnych dróg oddechowych	43/194 (22)	29/188 (15)	1,44 [0,94; 2,20]	0,07 [-0,01; 0,15]	bd
Trombocytopenia	26/194 (13)	42/188 (22)	0,60 [0,38; 0,94]	NNT = 12 [7; 78]	bd
Gorączka	29/194 (15)	38/188 (20)	0,74 [0,48; 1,15]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
Kaszel	35/194 (18)	31/188 (16)	1,09 [0,70; 1,70]	0,02 [-0,06; 0,09]	bd
Zaparcie	27/194 (14)	39/188 (21)	0,67 [0,43; 1,05]	-0,07 [-0,14; 0,01]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	16/194 (8)	45/188 (24)	0,34 [0,20; 0,59]	NNT = 7 [5; 12]	bd
Zapalenie płuc	18/194 (9)	22/188 (12)	0,79 [0,44; 1,43]	-0,02 [-0,09; 0,04]	bd
Ból głowy	21/194 (11)	19/188 (10)	1,07 [0,60; 1,93]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Wymioty	16/194 (8)	23/188 (12)	0,67 [0,37; 1,24]	-0,04 [-0,10; 0,02]	bd
Wysypka	14/194 (7)	24/188 (13)	0,57 [0,30; 1,06]	-0,06 [-0,12; 0,005]	bd
Zapalenie oskrzeli	20/194 (10)	13/188 (7)	1,49 [0,76; 2,91]	0,03 [-0,02; 0,09]	bd
Bezsensowność	21/194 (11)	12/188 (6)	1,70 [0,86; 3,35]	0,04 [-0,01; 0,10]	bd
Zapalenie nosogardzieli	22/194 (11)	10/188 (5)	2,13 [1,04; 4,38]	NNH = 16 [8; 190]	bd
Gorączka neutropeniczna	7/194 (4)	19/188 (10)	0,36 [0,15; 0,83]	NNT = 16 [9; 69]	bd
3 lub 4 stopnia^b					
Neutropenia	112/194 (58)	73/188 (39)	1,49 [1,20; 1,85]	NNH = 5 [3; 11]	bd
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	34/194 (18)	41/188 (22)	0,80 [0,53; 1,21]	-0,04 [-0,12; 0,04]	bd
Anemia	21/194 (11)	26/188 (14)	0,78 [0,46; 1,34]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd
Trombocytopenia	11/194 (6)	19/188 (10)	0,56 [0,27; 1,15]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd
Gorączka neutropeniczna	7/194 (4)	18/188 (10)	0,38 [0,16; 0,88]	NNT = 17 [10; 100]	bd
Zapalenie płuc	10/194 (5)	15/188 (8)	0,65 [0,30; 1,40]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	3/194 (2)	10/188 (5)	0,29 [0,08; 1,04]	NNT = 27 [14; 800]	bd
Zespół lizy guza	6/194 (3)	2/188 (1)	2,91 [0,59; 14,22]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Niedociśnienie	0/194 (0)	5/188 (3)	0,09 [0,005; 1,58]	NNT = 38 [20; 624]	bd
Hiperglikemia	4/194 (2)	0/188 (0)	8,72 [0,47; 160,91]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
Hipogammaglobulinemia	4/194 (2)	0/188 (0)	8,72 [0,47; 160,91]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB: mediana 23,8 mies.

a) Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

b) Występująca co najmniej 2% różnica pomiędzy grupami.

Tabela 28.

Szczegółowe AESI w ocenie badacza dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO

Domena	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Bez względu na stopień nasilenia					
Transformacja Richtera	6/194 (3)	5/188 (3)	1,16 [0,36; 3,75]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
Wzrost ALT lub AST	0/194 (0)	2/188 (1)	0,19 [0,01; 4,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
≥ 3 stopnia					
Zespół lizy guza	6/194 (3)	2/188 (1)	2,91 [0,59; 14,22]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	6/194 (3)	18/188 (10)	0,32 [0,13; 0,80]	NNT = 16 [9; 62]	bd

OKRES OBSERWACJI: Analiza I: OB.: mediana 23,8 mies.

6.8. Skuteczność kliniczna po zakończeniu leczenia VEN

Dwuletnią terapię z wykorzystaniem VEN ukończyło bez cech progresji choroby 67% (130/194) pacjentów zrandomizowanych do grupy VEN + RTX. Odsetek pacjentów przeżywających bez progresji choroby 6 i 30 mies. od zakończenia terapii wynosił odpowiednio 92% i 47% (Tabela 29). W momencie zakończenia terapii VEN obserwowano również wysoki odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową, niezależnie od obecności del17p i/lub mTP53. Status

negatywizacji choroby resztkowej utrzymywał się u 45% pacjentów w 9,9-miesięcznym okresie obserwacji po zakończeniu stosowania VEN (Tabela 30).

Tabela 29.
Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN

Analiza cząstkowa / okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX (N = 130)
		% [95% CI]
Analiza II / OB 9,9 mies.^a	6	92 [87,3; 96,8]
	12	87 [81,1; 93,8]
Analiza III / OB 22 mies.^a	18	75,5 [67,4; 83,7]
	24	68,0 [57,6; 78,4]

a) Od momentu zakończenia leczenia, tj. dwóch latach terapii VEN.

Tabela 30.
Odsetek pacjentów z MRD(-) w badaniu MURANO po zakończeniu leczenia VEN

Analiza cząstkowa Okres obserwacji w mies. (mediana)	Podgrupa	VEN + RTX
		n/N (%)
Analiza II / w momencie zakończenia leczenia VEN	populacja ogólna	83/130 (64)
	del17p i/lub mTP53(+)	22/43 (51)
	del17p i/lub mTP53(-)	56/78 (72)
Analiza II / OB 9,9 mies.^a	populacja ogólna	58/130 (45)

a) Od momentu zakończenia leczenia.

7. Wyniki analizy klinicznej dla porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego (VEN + RTX vs IBR)

7.1. Przeżycie wolne od progresji

Wyniki w populacji ogólnej

Przeprowadzone zestawienie jakościowe wskazuje, iż terapia VEN + RTX sprzyja wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z komparatorami. Mediana PFS w grupie stosującej VEN + RTX wyniosła [redacted] podczas gdy w grupie stosującej IBR wyniosła ona 44,1 mies. (Tabela 31). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w kolejnych punktach czasowych także było numerycznie najwyższe w grupie VEN + RTX. Różnica względem IBR we wszystkich punktach czasowych wynosiła około 10 punktów procentowych (pp) (Tabela 32).

Tabela 31.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany PFS

Interwencja / komparator	Badanie	Mediana OB [mies.]	N	Mediana [95% CI]
VEN+RTX	MURANO	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IBR	RESONATE	65,3	195	44,1 [38,5; 56,2]
	Huang 2017	17,8	106	NR [bd]

Tabela 32.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka PFS w ocenie badacza

% PFS [95% CI]	VEN + RTX		IBR
	MURANO	RESONATE	Huang 2017
12 mies.	92,7 [89,1; 96,4]	84 [bd]	81,2 [bd]*
24 mies.	84,9 [79,1; 90,6]	74 [bd]	64,7 [bd]* ^a
36 mies.	71,4 [64,8; 78,1]	59 [bd]	-
48 mies.	[redacted]	46,7 [bd]*	-

*Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

a) Dane dla 23 mies.

Wyniki w podgrupach

Przeprowadzenie zestawienia jakościowe wyników w podgrupach możliwe było tylko dla populacji z del17p i/lub mTP53 na podstawie badań MURANO i RESONATE. U pacjentów z del17p leczonych VEN + RTX mediana PFS była numerycznie dłuższa niż w populacji pacjentów leczonych IBR (Tabela 33), wyższe były również odsetki pacjentów wolnych od progresji w kolejnych punktach czasowych (Tabela 34), a różnica pomiędzy grupami była zbliżona jak w populacji ogólnej. Zbliżone wartości

median PFS obserwowano w przypadku pacjentów z mTP53 (■ vs 40,7 mies.), jak również u pacjentów z del17p i/lub mTP53 (■ vs 40,6 mies.).

Tabela 33.

Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany PFS u pacjentów z del17p i/lub mTP53

Interwencja / Komparator	Badanie	Mediana OB [mies.]	N	Mediana [95% CI]
Del17p(+)				
VEN + RTX	MURANO	■	■	■
IBR	RESONATE	65,3	63	40,6 [25,4; 44,6]
mTP53(+)				
VEN + RTX	MURANO	■	■	■
IBR	RESONATE	65,3	79	40,7 [25,4; 44,6]
Del17p i/lub mTP53(+)				
VEN + RTX	MURANO	■	■	■
IBR	RESONATE	65,3	104	40,6 [27,5; 44,1]

Tabela 34.

Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka PFS w ocenie badacza u pacjentów z del17p

% PFS [95% CI]	VEN + RTX	IBR
	MURANO	RESONATE
12 mies.	95,6 [89,5; 100,0]	79 [bd]
24 mies.	■	71,8 [bd]*
36 mies.	■	53 [bd]
48 mies.	■	37,6 [bd]*

*Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

7.2. Przeżycie całkowite

W populacji ogólnej badań, u pacjentów leczonych VEN + RTX mediana OS ■
 ■ IBR w badaniu Huang 2017, natomiast w badaniu RESONATE medianę przeżycia całkowitego w grupie IBR oszacowano na 67,7 mies. (Tabela 35). Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w kolejnych punktach czasowych w grupie VEN + RTX było numerycznie wyższe niż dla IBR w kolejnych punktach czasowych. Po 24 mies. różnica względem IBR wynosiła ok. 10 pp., a po 48 mies. różnica wynosiła ponad 20 pp. względem IBR (na korzyść VEN + RTX) (Tabela 36).

Tabela 35.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany OS

Interwencja / Komparator	Badanie	Mediana OB [mies.]	N	Mediana [95% CI]
VEN + RTX	MURANO	█	█	█
	RESONATE	65,3	195	67,7 [61,0; NR]]
IBR	Huang 2017	17,8	106	NR [bd]

Tabela 36.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka OS w ocenie badacza

% OS [95% CI]	VEN + RTX		IBR	
	MURANO	RESONATE	Huang 2017	
12 mies.	95,9 [93,0; 98,7]	89,1 [bd]*	87,9 [bd]*	
24 mies.	█	82,2 [bd]*	79,8 [68,9; 87,2]	
36 mies.	█	74 [bd]	-	
48 mies.	█	62,4 [bd]*	-	

*Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

7.3. Przeżycie wolne od zdarzeń

Z uwagi na brak danych w badaniach dla IBR odnośnie przeżycia wolnego od zdarzeń przeprowadzenie zestawienia jakości nie było możliwe.

7.4. Odpowiedź na leczenie

W populacji ogólnej badań, odpowiedź na leczenie w ocenie badacza częściej uzyskiwano w grupie leczonej VEN + RTX (█) niż w grupie IBR (77%) (Tabela 37).

Tabela 37.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza

Rodzaj odpowiedzi	VEN + RTX	IBR
n/N (%)	MURANO	Wynik uśredniony ^a
ORR	█	301/390 (77)
CR + CRi	█	43/390 (11)
PR + nPR	█	258/390 (66)

Odpowiedź na leczenie oceniana jako najlepsza odpowiedź na leczenie (*best overall response*) z najdłuższych okresów obserwacji.
a) RESONATE – ORR: 171/195 (88), – CR: 21/195 (11%); Burger 2019 – ORR: 73/89 (82%), – CR: 18/89 (20%); Huang 2017 – ORR: 57/106 (54%), –CR: 4/106 (4%).

7.5. Minimalna choroba resztkowa

Z uwagi na brak danych w badaniach dla IBR odnośnie przeżycia wolnego od zdarzeń przeprowadzenie zestawienia jakości nie było możliwe.

7.6. Jakość życia

Przeprowadzenie porównania w odniesieniu do jakości życia było możliwe wyłącznie dla badań MURANO oraz RESONATE. Zarówno w przypadku VEN + RTX, jak i IBR nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po zastosowaniu leczenia (Tabela 38).

Tabela 38.
Porównanie zmiany w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla VEN + RTX względem IBR w 24 tyg. leczenia

Domena	OB [tyg.]	N	VEN + RTX (MURANO)	N	IBR (RESONATE)
			Średnia (SD)		Średnia (SD)
Domeny funkcjonalne					
Funkcjonowanie fizyczne	24	64	4,53 (16,04)	118	6,4 (18,0)
Pełnienie ról społecznych	24	64	2,60 (25,58)	118	4,0 (28,2)
Funkcjonowanie emocjonalne	24	64	5,34 (18,69)	118	2,4 (19,4)
Funkcjonowanie poznawcze	24	64	1,04 (18,28)	118	0,6 (16,2)
Funkcjonowanie społeczne	24	64	1,04 (19,22)	118	7,5 (25,4)
Ogólna jakość życia					
Ogólny stan zdrowia	24	64	6,51 (23,22)	118	9,0 (24,1)

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

7.7. Bezpieczeństwo

W grupie VEN + RTX ryzyko większości analizowanych AE było zbliżone jak dla komparatorów, natomiast w porównaniu z IBR rzadziej odnotowywano SAE (49% vs 72%), jednocześnie, ryzyko zgonu ogółem w ramieniu VEN + RTX było niższe w porównaniu z IBR (44%) (Tabela 39).

Ponadto w analizie uwzględniającej poszczególne rodzaje zdarzeń stwierdzono, że u pacjentów stosujących VEN + RTX ryzyko wystąpienia gorączki, wysypki i zmęczenia było niższe niż dla IBR, z kolei zastosowanie VEN + RTX zwiększało ryzyko wystąpienia neutropenii (w tym stopnia 3. lub 4.) (Tabela 40).

Tabela 39.
Zestawienie jakościowe dla bezpieczeństwa ogólnego dla porównania VEN + RTX względem IBR

Punkt końcowy	VEN + RTX		IBR
	MURANO (N = 194)	RESONATE (N = 195)	Huang 2017 (N = 104)
AE ogółem	100% ^{ab}	-	99%
AE st. 3 lub 4	82% ^a	-	-
AE zw. z leczeniem	88% ^b	-	91%
Zaprzestanie terapii z powodu AE	13% ^a		9% [*]
Redukcja dawki z powodu AE	14% ^a	17%	-
SAE ogółem	46% ^a	-	43%

Punkt końcowy	VEN + RTX		IBR
	MURANO (N = 194)	RESONATE (N = 195)	Huang 2017 (N = 104)
	49% ^b	72%	-
SAE zw. z leczeniem	22% ^b	-	24%
Zgony ogółem	8% ^a	-	-
	14% ^b	44%	-
Zgony z powodu AE	5% ^a	-	9%
	9% ^b	12%	-

Kolorem oznaczono różnice $\geq 10\%$ w częstości raportowanych zdarzeń: kolor czerwony – wyższe ryzyko w grupie komparatora w porównaniu do VEN + RTX; kolor zielony – niższe ryzyko w grupie komparatora względem VEN + RTX.

Mediana okresu obserwacji: MURANO: 23,8 mies. (a) i 47,9 mies. (b); RESONATE: 65,3 mies.; Huang 2017: 17,8 mies.;

*Wynik uśredniony dla badań RESONATE oraz Huang 2017 dla zbliżonych okresów obserwacji (mediana: 19 mies. i 17,8 mies.)

Tabela 40.
Zestawienie jakościowe dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych dla porównania VEN + RTX względem IBR

Domena	VEN + RTX		IBR
	MURANO (N = 194)	RESONATE (N = 195)	Huang 2017 (N = 104)
AE bez względu na stopień nasilenia			
Anemia	15%		22%*
Biegunka	40%		47%*
Ból głowy	11%	17%	-
Gorączka	15%		28%*
Infekcja górnych dróg oddechowych	22%		24%*
Kaszel	18%		26%*
Neutropenia	61%		25%*
Nudności	21%		25%*
Trombocytopenia	13%		17%*
Wymioty	8%	17%	-
Wysypka	7%	-	23%
Zapalenie nosogardzieli	11%	-	14%
Zapalenie płuc	9%		18%*
Zaparcie	14%		16%*
Zmęczenie	18%		29%*
AE stopnia 3. lub 4.			
Anemia	11%	6%	-
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	18%	-	-
Gorączka neutropeniczna	4%	-	3%
Neutropenia	58%	19%	-
Trombocytopenia	6%	6%	-
Zapalenie płuc	5%	10%	-

Kolorem oznaczono różnice $\geq 10\%$ w częstości raportowanych zdarzeń: kolor czerwony – wyższe ryzyko w grupie komparatora w porównaniu do VEN + RTX; kolor zielony – niższe ryzyko w grupie komparatora względem VEN + RTX.

Mediana okresu obserwacji: MURANO: 23,8 mies.; RESONATE: 19 mies.; Huang 2017: 17,8 mies.;

*Wynik uśredniony dla badań RESONATE oraz Huang 2017 dla zbliżonych okresów obserwacji (mediana: 19 mies. i 17,8 mies.)

8. Ocena znaczenia klinicznego

Narzędzie: Ocenę korzyści klinicznej ze stosowania VEN + RTX w oparciu o badanie MURANO przeprowadzono zgodnie z algorytmem do oceny korzyści klinicznej zaproponowanym przez ESMO – *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) w wersji 1.1 [72]. Polskojęzyczną wersję formularza zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.4).

Metoda oceny: Do oceny zastosowano formularz nr 2b przeznaczony dla interwencji, w przypadku których celem nie jest wyleczenie pacjenta (terapię wydłużające przeżycie), zdefiniowanym w badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS, a jego mediana w przypadku zastosowania standardowego leczenia wynosi >6 mies. W ocenie wykorzystano dane pochodzące z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji badania MURANO (analiza III, mediana OB = 47,9 mies.)

Zasady oceny: Zgodnie z instrukcją wypełniania skali, w oszacowaniu wstępnej oceny korzyści klinicznej uwzględnia się najwyższy GRADE. Finalna ocena korzyści klinicznej jest definiowana jako suma najwyższego GRADE i ewentualnych dodatkowych punktów. W przypadku progów HR dla poszczególnych GRADE, brany jest pod uwagę dolny przedział ufności, a nie wartość estymowana. Maksymalna ocena korzyści klinicznej dla formularza nr 2b wynosi 4 punkty (4/4), i świadczy o wysokiej korzyści klinicznej ocenianej interwencji.

Wynik: Terapia skojarzona VEN + RTX uzyskała maksymalną punktację w skali ESMO-MCBS (4/4), co wskazuje na wysoką korzyść kliniczną wynikającą z jej stosowania w populacji docelowej. Powodem tak wysokiej oceny jest:

- duże, istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX (HR = 0,19 [0,14; 0,25],
- zysk w przeżyciu wolnym od progresji w porównaniu z BEND + RTX, wynoszący 35,2 mies.,
- obserwowane na wykresie wypłaszczenie krzywej PFS oraz 20% różnica na korzyść interwencji w 12-mies. PFS (VEN + RTX: 92,7%, BEND + RTX: 72,5%) za co przyznano dodatkowy punkt (Tabela 41).

Tabela 41.
Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
MURANO		
GRADE 3		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥ 3 mies.	✓	Dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana OB.: 47,9mies.) HR = 0,19 [0,14; 0,25] i zysk 35,2 mies. (VEN + RTX: 52,3 mies., BEND + RTX: 17,1 mies.)
GRADE 2		
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk < 3 mies.	-	spełniono założenia GRADE 3

Kryterium	Spełnienie kryterium	Uzasadnienie
GRADE 1		
HR > 0,65	-	spełniono założenia GRADE 3
Wstępna ocena korzyści klinicznej		3
Wczesne zakończenie badania lub zamiana leczenia^a		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?	-	-
Czy w badaniu zastosowano <i>cross-over</i> lub wcześniejsze zakończenie badania wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?	-	-
Toksyczność leczenia		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%	-	-
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%	-	-
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%	-	-
ciężkiej niewydolności serca o >4%	-	-
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%	-	-
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (sprecyzuj poniżej):	-	-
Ocena jakości życia / ocena toksyczności stopnia 3–4*		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?	✓	W badaniu dokonano oceny jakości życia kwestionariuszami MDASI, EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC-QLQ-CLL16
Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?	-	Różnice pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w odniesieniu do jakości życia NS.
Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie? ^a	-	-
Dodatkowe punkty^{b-f}	+1 (za odnośnik „f”)	
Finalna ocena korzyści klinicznej^c	4/4 (ISTOTNA KLINICZNE)	

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.

a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a.

b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.

c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia).

d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.

e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zamianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia.

f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (plateau) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz $\geq 10\%$ różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS.

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu, rytuksymabu i ibrutynibu. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano także analizy ostrzeżeń zawartych w charakterystykach produktów leczniczych. Ostatniego przeszukania alertów dokonano w dniu 9 lipca 2020 r.

9.1. Alerty bezpieczeństwa

9.1.1. Wenetoklaks

Na stronach agencji FDA, EMA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem czy w monoterapii.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2015–2020 zgłoszono łącznie 10 747 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (ADR, *Adverse Drug Reactions*). Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 42) [73].

9.1.2. Rytuksymab

Łącznie na stronach URPL i FDA odnaleziono 4 dokumenty dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu. Nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla rytuksymabu na stronie EMA.

W komunikacie URPL z dnia 5 sierpnia 2011 r., zamieszczono informacje dotyczące ryzyka wystąpienia reakcji związanych z dożylnym wlewem rytuksymabu u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), w tym reakcji prowadzących do zgonu. W komunikacie zalecono, aby na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu podać pacjentom premedykację w postaci 100 mg metyloprednizolonu, leku przeciwgorączkowego/przeciwbólowego oraz leku przeciwhistaminowego, a także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz

tych, u których w przeszłości występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji na wlew dożylny należy przerwać podawanie rytuksymabu i włączyć odpowiednie leczenie [74].

Komunikat URPL z dnia 12 kwietnia 2013 r. dotyczył związku pomiędzy stosowaniem rytuksymabu a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego. Zalecono w nim, aby w przypadku wystąpienia powyższych ciężkich reakcji skórnych, leczenie rytuksymabem zostało przerwane [75].

Na stronach agencji URPL i FDA zidentyfikowano również 2 komunikaty, wiążące stosowanie rytuksymabu z przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby, będącego przyczyną śmierci części pacjentów [76, 77]. W komunikatach zamieszczonych na stronie FDA z 25 września 2013 r. i na stronie URPL 8 listopada 2013 r. zalecono, aby przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjenci zostali poddani przesiewowemu badaniu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych, bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego, powinni zostać skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych, natomiast pacjenci z aktywnym WZW B nie powinni być poddawani leczeniu rytuksymabem [76, 77].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1999–2020 zgłoszono łącznie 84 982 ADR. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Tabela 42) [73].

9.1.3. Ibrutynib

Na stronie agencji URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów związanych z bezpieczeństwem stosowania ibrutynibu.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2013–2020 zgłoszono łącznie 34 770 ADR. Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (Tabela 42) [73].

9.1.4. Bendamustyna

Odnaleziono 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania bendamustyny na stronie URPL. Na stronach FDA i EMA nie odnaleziono alertów dedykowanych bezpieczeństwu bendamustyny.

Opublikowany na stronie agencji URPL komunikat dotyczył zwiększonej śmiertelności u pacjentów stosujących bendamustynę w badaniach klinicznych w niezatwierdzonych schematach złożonych lub poza zatwierdzonymi wskazaniami. Najczęstszą przyczyną zgonów były zakażenia oportunistyczne, ale obserwowano również zgony wywołane toksycznym wpływem bendamustyny na serce, układ

nerwowy i oddechowy. Zwiększoną śmiertelność w wyniku stosowania bendamustyny obserwowano zwłaszcza w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND + RTX) w porównaniu do innych schematów, zawierających rytuksymab, szczególnie w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym o powolnym przebiegu, chłoniakiem z komórek płaszczka, a także chłoniakiem grudkowym. W ostatnim roku przed opublikowaniem niniejszego komunikatu zwiększoną śmiertelność obserwowano również u pacjentów z PBL oraz z chłoniakiem nieziarnicznym o powolnym przebiegu, leczonych bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem i idelalizybem. Opublikowane w ww. komunikacie dane wskazują, iż stosowanie bendamustyny związane jest także z istotnym zwiększeniem ryzyka zakażeń oportunistycznych, a także limfopenii oraz obniżenia liczby limfocytów T CD4-dodatnich, w szczególności podczas jednoczesnego stosowania z rytuksymabem. Zidentyfikowane przypadki zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem bendamustyny obejmowały zakażenia cytomegalowirusem, zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, a także zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* oraz nawroty WZW B. Opisane powyżej zakażenia zakończyły się zgonem u odpowiednio 5%, 1%, 42% oraz 18% pacjentów. W związku z powyższymi danymi, zdecydowano o aktualizacji ChPL dla produktów zawierających bendamustynę w odniesieniu do rozdziału poświęconego zakażeniom oportunistycznym [78].

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 1991–2020 zgłoszono łącznie 12 706 ADR. Najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (Tabela 42) [73].

Tabela 42.

Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na 9 lipca 2020 r.) [73]

Kategoria	VEN (2015–2020)	RTX (1999–2020)	BEND (1996–2020)	IBR (2013–2020)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 772	13 445	2 486	3 868
Zaburzenia sercowe	493	5 175	551	4 243
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	13	203	17	62
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	70	753	55	473
Choroby endokrynologiczne	16	327	21	149
Choroby oczu	99	1 830	108	1 396
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 455	11 477	1 289	7 047
Zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania	4 423	27 573	3 019	10 735
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	154	1 638	227	471
Zaburzenia układu odporności	166	5 256	374	628
Zakażenia i zarażenie	2 131	18 313	2 263	7 969
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	2 989	10 918	868	7 878
Badania laboratoryjne	1 983	10 479	1 188	6 009
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	884	3 276	630	2 114
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	498	7 223	311	4 313
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 444	5 790	946	2 334
Zaburzenia układu nerwowego	780	10 029	840	4 974

Kategoria	VEN (2015–2020)	RTX (1999–2020)	BEND (1996–2020)	IBR (2013–2020)
Ciąża, połóg i okołoporodowe	2	400	1	13
Zaburzenia psychiczne	306	2 468	224	1 469
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	408	2 671	437	1 801
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	43	482	20	407
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	876	13 147	1 025	4 763
Choroby skóry i tkanki podskórnej	474	12 662	1 657	5 256
Procedury chirurgiczne i medyczne	841	682	58	1 770
Choroby naczyniowe	355	6 979	582	2 683

9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

W tabeli poniżej zebrano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w aktualnych ChPL dla interwencji i komparatorów (Tabela 43).

Tabela 43.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Wenetoklaks
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie wenetoklaksu. • Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia: należy wykonywać badania krwi w czasie leczenia wenetoklaksem, a w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii zaleca się produktem czasowo przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę leku. • Ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu: należy monitorować pacjentów pod kątem objawów zakażenia, a w przypadku jego wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie oraz w zależności od przypadku zmniejszyć lub czasowo przerwać leczenie wenetoklaksem. • Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B. • Ryzyko zmniejszenia skuteczności podczas stosowania z induktorami CYP3A4. • Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.
MabThera® / Blitzima® / Riximyo® [79–81]	Rytuksymab
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML): zaleca się regularne monitorowanie w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia PML należy zaprzestać podawania leku do czasu wykluczenia rozpoznania. • Ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem/podawaniem: może być związane z zespołem uwalniania cytokin lub reakcjami nadwrażliwości. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednio intensywne leczenie objawowe, obejmujące leki przeciwgorączkowe, przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroidy. Pacjenci z niewydolnością oddechową i/lub naciekami płuc powinni być monitorowani w szczególny sposób. • Ryzyko zaburzeń sercowych: zaleca się monitorowanie chorych z chorobami kardiologicznymi w wywiadzie, stwierdzano bowiem występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu, niewydolności i zawałów serca, migotania i trzepotania przedsionków po podaniu rytuksymabu. • Ryzyko toksyczności hematologicznej: należy zachować ostrożność u chorych z liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i/lub trombocytów $<75 \times 10^9/l$ ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. • Ryzyko zakażeń: rytuksymab nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi i czynnymi infekcjami; należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów, których schorzenia zasadnicze predysponują do wystąpienia ciężkich infekcji. • Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV: Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem HBV, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby, zakończonego zgonem. Zaleca się badania przesiewowe w kierunku HBV, konsultacje specjalisty chorób zakaźnych i monitorowanie pacjentów w celu uniknięcia reaktywacji HBV. • Ryzyko wystąpienia immunizacji: nie zaleca się podawania szczepionek z żywymi wirusami. • Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych: toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella), zespołu Stevensa-Johnsona; w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych konieczne jest trwałe przerwanie podawania rytuksymabu.
Imbruvica® [71]	Ibrutinib
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z krwawieniem: w tym urazów, krwawienia z nosa, wybroczyn, dużych zdarzeń krwotocznych, w tym prowadzących do zgonu, takich jak krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnętrzczaszkowy, krwiomocz. Nie należy stosować antagonistów witaminy K oraz unkać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E podczas leczenia ibrutinibem. Należy wstrzymać podawanie ibrutinibu w okresie od 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym. • Ryzyko leukostazy: w przypadku stwierdzenia leukostazy, należy rozważyć czasowe wstrzymanie terapii ibrutinibem i monitorować pacjentów, a w razie konieczności zastosować nawodnienie i/lub leczenie cytoredukcyjne. • Ryzyko zakażeń, w tym prowadzących do zgonu, takich jak posocznica, posocznica neutropeniczna, zakażenia wirusowe/bakteryjne i grzybicze: należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia gorączki, neutropenii i zakażenia, a w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne i profilaktykę u pacjentów ze

Preparat

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych.
- **Ryzyko wystąpienia postępującej wielogniskowej encefalopatii (PML), w tym prowadzącej do zgonu:** w przypadku podejrzenia PML należy zaprzestać podawania leku do czasu wykluczenia rozpoznania.
 - **Ryzyko cytopenii 3. i 4. stopnia,** w tym neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości: należy wykonywać morfologię krwi raz w mies.
 - **Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc:** należy monitorować pacjenta pod kątem objawów płucnych, w przypadku wystąpienia choroby należy przerwać stosowanie ibrutynibu i zastosować odpowiednie leczenie, w przypadku utrzymywania się objawów może być konieczna modyfikacja dawki ibrutynibu.
 - **Ryzyko niemiaryowości rytmu serca,** w tym migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie: należy okresowo monitorować wszystkich pacjentów pod kątem niemiaryowości pracy serca, a w przypadku jej stwierdzenia ocenić korzyści ze stosowania ibrutynibu oraz rozważyć alternatywne leczenie.
 - **Ryzyko wystąpienia incydentów naczyniowo-mózgowych,** w tym przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwienego, w tym także zakończonych zgonem: należy regularnie kontrolować stan pacjentów.
 - **Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza:** zwłaszcza u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, należy monitorować pacjenta i zastosować specjalne środki ostrożności.
 - **Ryzyko raka skóry niebędący czerniakiem:** należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowotworu.
 - **Ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem HBV:** przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania diagnostyczne w kierunku HBV, a w przypadku pozytywnego wyniku również skonsultować się ze specjalistą w leczeniu chorób wątroby; należy monitorować pacjentów w celu uniknięcia reaktywacji HBV.
 - **Ryzyko wystąpienia nadciśnienia:** należy monitorować ciśnienie pacjentów, a jeżeli zajdzie taka potrzeba włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe.
 - **Ryzyko wystąpienia toksyczności:** podczas jednoczesnego stosowania brutyn bu z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.
 - **Ryzyko braku skuteczności leczenia:** podczas jednoczesnego stosowania brutynibu z induktorami CYP3A4.
 - **Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji** przez kobiety w wieku rozrodczym.

Bendamustyna

Bendamustine
Accord®
/ Bendamustine
Glenmark®
/ Bendamustine
STADA®
/ Bendamustine
Zentiva® [82–85]

- **Ryzyko wystąpienia mielosupresji:** w przypadku jej wystąpienia należy co najmniej raz w tyg. kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny.
- **Ryzyko zakażeń:** w tym zakażeń bakteryjnych (zapalenie płuc i posocznica), zakażeń oportunistycznych (zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zakażenie wirusem ospy wietrznej i cytomegalii) prowadzących do wstrząsu septycznego i zgonu. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, w przypadku zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie leczenia.
- **Ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B:** w tym prowadzących do ostrej niewydolności wątroby lub zgonu: należy wykonać badanie na obecność wirusa HBV przed rozpoczęciem leczenia, a pacjentów z HBV należy monitorować przez cały okres leczenia oraz kilka mies. po zakończeniu.
- **Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych:** wysypki, ciężkich reakcji skórnych oraz wykwitów pęcherzowych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka, osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi, w tym również zakończonych zgonem. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych leczenie należy przerwać, natomiast w wypadku nasilenia objawów leczenie należy przerwać lub odroczyć.
- **Ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów:** w trakcie leczenia można stosować środki do objawowego leczenia nudności i wymiotów.
- **Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza,** którego następstwem może być ostra niewydolność nerek i zgon. Należy stosować odpowiednią profilaktykę obejmującą odpowiednie nawodnienie, monitorowanie parametrów biochemicznych krwi i rozważyć zastosowanie allopurinolu i razubrykazy podczas leczenia bendamustyną.
- **Ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznej nekrolicy naskórka** podczas skojarzenia bendamustyny z allopurinolem.
- **Ryzyko wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych i rzekomoanafilaktycznych:** u pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odczynów w poprzednich cyklach – należy rozważyć odpowiednią profilaktykę stosując leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe lub g1 kortykosteroidy w następnych cyklach.
- **Ryzyko teratogennego i mutagenego działania na płód:** kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania bendamustyny, mężczyźni nie powinni podejmować prób poczęcia dziecka w trakcie leczenia i w ciągu 6 mies. po jego zakończeniu.
- **Ryzyko nieodwracalnej bezpłodności u mężczyzn.**
- **Ryzyko zawału i niewydolności serca (w tym prowadzące do zgonu):** należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami pracy serca pod kątem stężenia potasu we krwi oraz wykonywać kontrolne badanie EKG, a także stosować suplementację potasu w przypadku stężenia <3,5 mEq/l. Pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca

Preparat

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

lub przebytymi chorobami serca należy ściśle monitorować.

- Ryzyko wynaczynienia: należy przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę, a następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynaczynienia oraz unieść kończynę górną.

9.3. Zespół rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS, *tumour lysis syndrome*) to stan zagrożenia życia, który obserwuje się u osób z rozległymi nowotworami, głównie z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, takimi jak białaczki, chłoniaki czy szpiczak mnogi. Zespół rozpadu guza obejmuje grupę zaburzeń metabolicznych, będących następstwem nagłego rozpadu komórek nowotworowych, do którego dochodzi na skutek prowadzonej terapii bądź samoistnie. Gwałtowne uwolnienie do krwiobiegu dużych ilości substancji chemicznych, w tym jonów potasu, fosforanów nieorganicznych i kwasów nukleinowych prowadzi do rozwoju hiperkaliemii, hipokalcemii, hiperurykemii, hipofosfatemii. Następstwem tego stanu mogą być groźne konsekwencje kliniczne, w tym uszkodzenie nerek i innych narządów, zaburzenia kardiologiczne oraz zgon. Czynniki rozwoju TLS można podzielić na trzy kategorie: zależne od nowotworu, zależne od chorego oraz zależne od leczenia (Tabela 44). TLS może przybierać dwie postacie: utajoną (laboratoryjną) lub jawną (objawy klinicznie) – kryteria rozpoznania TLS zawarto w tabeli poniżej (Tabela 45) [86]. Profilaktyka i leczenie TLS obejmują przede wszystkim odpowiednie nawadnianie i monitorowanie pacjenta, zwłaszcza chorych z dużą masą guza, tj. o średnicy >10 cm lub liczbą krwinek białych >50 tys./mm³, u których rozpoczęto intensywne leczenie przeciwnowotworowe [87].

Tabela 44.
Czynniki ryzyka rozwoju TLS [86]

Czynniki ryzyka	
Zależne od nowotworu	<ul style="list-style-type: none"> • Szybka proliferacja komórek • Duża masa guza (rozmiary, dwukrotny wzrost LDH, liczba krwinek białych >25 tys./mm³) • Rozległe zajęcie szpiku kostnego lub układu limfatycznego • Wrażliwość na chemioterapię
Zależne od pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Podwyższone wyjściowo stężenie kwasu moczowego/fosforanów w surowicy • Odwodnienie • Niskie pH moczu • Skąpomocz (wolny przepływ moczu przez cewki) • Istniejąca nefropatia • Zaawansowany wiek
Zależne od leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna wielolekowa chemioterapia • Wspomagająca radioterapia

Tabela 45.
Kryteria rozpoznania TLS [86]

Laboratoryjny TLS	Kliniczny TLS
Kwas moczowy ≥8 mg/dl (lub wzrost o 25%)	-
Fosforany ≥6,5 mg/dl (lub wzrost o 25%)	-
Potas ≥6,0 mmol (lub wzrost o 25%)	Zaburzenia rytmu sercowego lub nagły zgon sercowy z powodu hiperpotasemii
Wapń ≤ 7 mg/dl (lub spadek o 25%)	Zaburzenia rytmu serca, nagły zgon, drgawki lub cechy nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej (np. tężyłka, parestezje, kurcze mięśniowe, objaw Chvostka, objaw Trousseau, skurcz mięśni stopy, stridor, skurcz oskrzeli), hipotensja, niewydolność serca spowodowana hipokalcemią

Laboratoryjny TLS	Kliniczny TLS
-	Ostre uszkodzenie nerek: kreatynina – wzrost o 0,3 mg/dl lub 1,5 x powyżej normy lub oliguria $\geq 6h$ ($<0,5$ ml/kg mc./h)

Do rozpoznania laboratoryjnego TLS konieczne jest spełnienie 2 z 4 opisanych powyżej kryteriów w okresie 3 dni przed rozpoczęciem do 7 dni po rozpoczęciu leczenia. Kliniczny TLS rozpoznaje się, gdy laboratoryjnemu TLS towarzyszy jeden z powyższych kryteriów klinicznych.

Wenetoklaks w monoterapii

Wenetoklaks jest lekiem cytotoksycznym – silnie działającym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2, który może spowodować szybką redukcję wielkości guza, przez co stwarza ryzyko wystąpienia TLS, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Na podstawie danych pochodzących z 4 badań klinicznych, obejmujących łącznie 135 pacjentów z PBL (77 pacjentów leczonych wg „starego” schematu dawkowania oraz 58 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu), dokonano oceny czynników ryzyka wystąpienia TLS u pacjentów leczonych wenetoklaksem oraz oceny ryzyka TLS po modyfikacji schematu dawkowania. U 19 spośród 77 pacjentów odnotowano wystąpienie TLS (25%), wśród których 3 pacjentów doświadczyło klinicznego TLS (2 zgony oraz 1 przypadek ostrej niewydolności nerek), natomiast pozostali chorzy (16 pacjentów) doświadczyło laboratoryjnego TLS. Objawy TLS występowały na ogół w ciągu 24 h od podania pierwszej dawki leku (14 pacjentów), pozostałe przypadki odnotowano w czasie 24–48 h od podania leku, jeden przypadek zdarzenia niepożądanego związanego z TLS miał miejsce po zwiększeniu dawki leku. Na podstawie danych wyjściowych pacjentów odnoszących się do wielkości węzłów chłonnych oraz bezwzględnej liczby limfocytów (ALC), a także klirensu kreatyniny (wartość <80 ml/min jako czynnik ryzyka) pacjentów sklasyfikowano do trzech grup: niskiego, umiarkowanego oraz wysokiego ryzyka TLS (Tabela 46). Większość pacjentów (68%), u których odnotowano TLS, została sklasyfikowana do grupy wysokiego ryzyka. Na podstawie zebranych informacji dokonano zmian w schemacie dawkowania wenetoklaksu – dawka początkowa została obniżona z 50 mg do 20 mg/dobę, okres dostosowania dawki wydłużono z 3 do 5 tygodni, a dawka maksymalna została obniżona do 600 mg/dobę. Wprowadzono również hospitalizację oraz szczegółowe monitorowanie wszystkich pacjentów otrzymujących dawki 20 i 50 mg, a także wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których zwiększana jest dawka leku. Analiza danych dla 58 pacjentów, leczonych wg zmodyfikowanego schematu dawkowania, wskazała, że TLS wystąpił u 14% pacjentów, u których wszystkie zdarzenia sklasyfikowano jako laboratoryjny TLS (wzrost poziomu fosforanów/obniżenie poziomu wapnia, bez wzrostu potasu) [88]. Kolejna analiza danych dla 122 pacjentów leczonych wg zmodyfikowanego schematu, w którym maksymalna dawka wenetoklaksu to 400 mg/dobę (aktualny schemat dawkowania zgodny z ChPL) wykazała, że TLS wystąpił u 3% pacjentów, wszystkie przypadki zostały opisane jako laboratoryjny TLS, a pacjenci, u których wystąpił TLS, posiadali węzły chłonne o wielkości co najmniej 5 cm, a ALC wynosił co najmniej $25 \times 10^9/l$ [87].

Tabela 46.
Ocena ryzyka TLS [89]

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyka
powiększone węzły chłonne <5cm i ALC <25 x10 ⁹ /l	powiększone węzły chłonne ≥5 cm i <10 cm lub ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l	powiększone węzły chłonne ≥10 cm lub ALC ≥ 25 x10 ⁹ /l i powiększone węzły chłonne ≥5 cm i <10 cm

ALC – bezwzględna liczba leukocytów.

a) dodatkowym czynnikiem ryzyka jest niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny <80 ml/min.

Tabela 47.
Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [87]

Dawka w momencie przerwania leczenia (mg)	Dawka wznowiająca ^a (mg)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

Jeśli objawy TLS ustąpią w czasie 24-48 h od ostatniej dawki wenetoklaksu – dawka wznowiająca leku jest taka sama jak ostatnia dawka, z kolei jeśli objawy ustąpią po 48 h leczenie należy wznowić, podając niższą dawkę.

a) należy kontynuować podawanie zmodyfikowanej dawki przez 1 tydzień przed kolejnym zwiększeniem dawki.

Wenetoklaks w terapii skojarzonej z rytuksymabem

W badaniu MURANO odsetek pacjentów z TLS wynosił 3% (6/194) w grupie pacjentów leczonych VEN + RTX. Wszystkie przypadki wystąpiły w fazie miareczkowania (4-tyg. faza miareczkowania) dawki wenetoklaksu i ustąpiły w trakcie dwóch dni. Pacjenci, u których wystąpił TLS zakończyli fazę miareczkowania i osiągnęli zalecaną dobową dawkę leku. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole badania zostały wprowadzone zmiany, które uwzględniały aktualne postępowanie profilaktyczne oraz monitorowanie TLS. U żadnego pacjenta, u którego zastosowano aktualny schemat dawkowania (5-tyg. faza miareczkowania) nie wystąpił kliniczny TLS, natomiast odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych stopnia ≥3, które są charakterystyczne dla TLS, wynosił po 1% odpowiednio dla hiperkaliemii, hiperfosfatemii i hiperurykemii [87].

Zgodnie z danymi z badania MURANO niewielki odsetek pacjentów z TLS wskazuje, iż terapia VEN + RTX jest terapią bezpieczną pod warunkiem zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego i monitorowania TLS. Wg aktualnej ChPL zalecenia odnośnie do profilaktyki TLS przed rozpoczęciem leczenia obejmują: ocenę masy guza (badania obrazowe np. TK), wykonanie badań biochemicznych krwi (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) oraz korektę zidentyfikowanych zaburzeń. W ramach profilaktyki należy: właściwie nawadniać chorego, zastosować leki przeciw hiperurykemii, wykonać badania laboratoryjne przy każdym zwiększeniu dawki, hospitalizować chorego, zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TLS, w dniu przyjęcia pierwszej dawki leku. W przypadku wystąpienia zmian biochemicznych wskazujących na wystąpienie TLS należy wstrzymać podanie kolejnej dawki leku, a ewentualne wznowienie leku po ustąpieniu objawów należy wdrożyć w dawce zgodnej z opisem w tabeli poniżej (Tabela 47) [87].

10. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono 3 opracowania wtórne, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w ramach którego dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa VEN + RTX względem innych terapii.

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wraz z wnioskami sformułowanymi przez autorów poszczególnych prac i ograniczeniami przedstawiono poniżej (Tabela 48). Szczegółowe wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC, pochodzące z przeglądu SLR-ITC 2018 zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.3).

Tabela 48.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
Farooqui 2020 [70]	Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii celowanych w leczeniu PBL, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku.	Populacja: Pacjenci z PBL w wieku >65 lat Metodyka: Badania kliniczne fazy II i fazy III Przeszukiwane źródła danych: PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov Data ostatniego przeszukania: 23 września 2019 r. Analiza danych: Jakościowa	Schematy terapeutyczne oparte o: lenalidomid, idelalizyb, ibrutynib, wenetoklaks ofatumumab, alemtuzumab, duwelizyb, entospletynib	Wyniki przeglądu: W ostatnich latach zaobserwowano zmianę sposobów leczenia PBL, czego powodem było opracowanie nowoczesnych terapii celowanych, które zastąpiły konwencjonalną chemioterapię, cechującą się ograniczoną skutecznością i niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Nowe terapie celowane obejmują immunomodulatory: inhibitory BCR (inhibitory BTK, inhibitory PI3K oraz inhibitory Syk), inhibitory Bcl-2 (wenetoklaks) i nowe przeciwciała monoklonalne. Ww. nowoczesne terapie celowane cechują się wyjątkową skutecznością. W celu poprawy wyników pacjentów uprzednio nieleczonych oraz z nawrotową/oporną PBL, zarówno młodych jak i w podeszłym wieku, i z chorobami współtowarzyszącymi, należy testować skuteczność ww. terapii celowanych w nowych kombinacjach. Ograniczenia przeglądu: Opracowanie nie uwzględniło najnowszych danych pochodzących z badania MURANO.	Krytycznie niska

Akronim	Cel	Metodyka	Oceniane interwencje	Wyniki przeglądu / ograniczenia przeglądu	AMSTAR II
Chen 2019 [69]	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową przeprowadzony w celu oceny skuteczności terapii celowanych w leczeniu pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej linii leczenia.	<p>Populacja: Pacjenci z PBL, którzy uprzednio zostali poddani po co najmniej jednej linii leczenia</p> <p>Metodyka: RCT fazy III z zaślepieniem lub bez zaślepienia</p> <p>Przeszukiwane źródła danych^b: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, LILACS, The Cochrane Library, materiały konferencyjne opublikowane na stronach towarzystw naukowych: <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>, <i>European Hematology Association (EHA)</i>, referencje bibliograficzne odnalezionych badań, Google Scholar, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, UK National Research Register)</p> <p>Data ostatniego przeszukania: 1 I 2005 r. – 6 I 2019 r.</p> <p>Analiza danych: Jakościowa i ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • VEN + RTX • IDE + OFA • IBR w monoterapii^c • IDE + BEND + RTX • OFA w monoterapii • DUV w monoterapii • RTX w monoterapii • BEND + RTX • IBR + BEND + RTX^c 	<p>Wyniki przeglądu: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie terapii celowanych skutkuje wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z tradycyjnymi terapiami (RTX, OFA, BEND + RTX). Zarówno terapia VEN + RTX, jak i IBR w monoterapii cechują się najwyższym prawdopodobieństwem bycia najbardziej skuteczną terapią u pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani leczeniu co najmniej jedną terapią, z uwagi na istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego wskutek ich stosowania.</p> <hr/> <p>Ograniczenia przeglądu: W przeglądzie uwzględniono niewielką liczbę badań, a przeprowadzone porównanie pośrednie cechujące się ograniczoną wiarygodnością. Ponadto, opracowanie nie uwzględniło najnowszych danych pochodzących z badania MURANO.</p>	Niska

a) Szczegółowe wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MAIC, pochodzące z przeglądu SLR-ITC 2018 zaprezentowano w celach poglądowych w Aneksie (Rozdz. D.3).

b) Przedstawiono wyłącznie interwencje oceniane w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC) we wrześniu 2018 r. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań dla znacznie większej liczby interwencji, m.in. lenalidomid, oksaliplatynę, akalabrutynib, wysokie dawki metyloprednizolonu, różne schematy chemioterapeutyczne.

c) W tym uwzględniono dane z poziomu pacjenta (*patient-level data*)

11. Wnioski końcowe

Porównanie bezpośrednie

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (mediana 47,9 mies.) mediana PFS w ramieniu VEN + RTX wynosiła [REDACTED] natomiast w grupie BEND + RTX była [REDACTED] krótsza (17,1 mies.). Przewaga VEN + RTX nad grupą kontrolną znajduje również odzwierciedlenie w odsetku pacjentów wolnych od progresji w 48 mies., który w grupie VEN + RTX wynosił 57%, a w grupie BEND + RTX niecałe 5%. Zaobserwowano również ponad 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego ($HR \leq 0,5$). Ponadto, brak progresji choroby po 24 mies. od zakończenia terapii VEN obserwowano u 68% pacjentów z ramienia VEN + RTX.

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ogólnej na leczenie (ORR), w tym także odpowiedzi całkowitej (CR). Dodatkowo, w grupie VEN + RTX ponad 3,5-krotnie częściej obserwowano negatywizację choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej (84% vs 23%) oraz ponad 13-krotnie w szpiku kostnym (27% vs 2%), co stanowi bardzo istotny czynnik prognostyczny i w dużej mierze tłumaczy dużą różnicę w zakresie PFS i OS obserwowaną w dłuższym horyzoncie czasowym.

Zaobserwowana różnica w efektach terapeutycznych na korzyść schematu VEN + RTX jest nie tylko istotna statystycznie, ale również cechuje się wysoką istotnością kliniczną, co potwierdzono w ocenie przeprowadzonej z wykorzystaniem narzędzia opracowanego przez ESMO.

Zastosowanie VEN + RTX zamiast BEND + RTX nie zwiększa ryzyka AE ogółem, zaprzestania terapii czy redukcji dawki z powodu AE. Może jednak wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE stopnia 3 i 4, przy porównywalnym ryzyku wystąpienia SAE ogółem oraz AE/SAE związanych z leczeniem, a także zmniejszonym ryzykiem zgonu. Spośród zdarzeń w stopniu zaawansowania 3 lub 4 w grupie otrzymującej VEN + RTX znamienne rzadziej raportowano: gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, natomiast częściej neutropenię.

Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego metodą zestawienia jakościowego wskazują, że w 12-mies. horyzoncie czasowym prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji dla schematu VEN + RTX wynosiło 93% i było numerycznie wyższe niż w przypadku IBR (81–84%). Zaobserwowane po 12 mies. różnice utrzymywały się również w kolejnych punktach czasowych, w tym również po 48 mies. (czyli 2 lata po zakończeniu terapii VEN + RTX). Analogiczna zależność dotyczyła także

prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego, które po 48 mies. wynosiło ■■■■ dla VEN + RTX, podczas gdy u pacjentów leczonych IBR zostało oszacowane na 62%.

W przeprowadzonym zestawieniu jakościowym częstość występowania AE, w tym 3. i 4. stopnia oraz związanych z leczeniem terapia była numerycznie zbliżona w grupach VEN + RTX oraz IBR. U pacjentów stosujących VEN + RTX rzadziej dochodziło do wystąpienia zgonu oraz SAE ogółem w porównaniu z pacjentami leczonymi IBR. Podczas stosowania VEN + RTX odnotowano numerycznie częstsze występowanie neutropenii w porównaniu z IBR, w tym 3. lub 4. stopnia.

Podsumowując schemat VEN + RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu do aktualnie finansowanego ze środków publicznych schematu BEND + RTX przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, w tym zwłaszcza odpowiedzi całkowitej, wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także zwiększa odsetek osób wolnych od cech choroby resztkowej. W porównaniu pośrednim metodą jakościową stwierdzono, że prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji było numerycznie wyższe w grupie leczonej VEN + RTX niż w grupie leczonej IBR, przy czym z uwagi na ograniczenia porównania pośredniego oraz różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów uzyskane wnioski obarczone są niepewnością.

12. Ograniczenia

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Badanie formalnie nie zostało zakończone, tym niemniej wszyscy włączeni pacjenci zakończyli już okres planowanego leczenia i obecnie podlegają dalszej obserwacji. Ponadto, wyniki dla większości ocenianych punktów końcowych pochodzące z najnowszych analiz cząstkowych można uznać za ostateczne (np. PFS, ORR, MRD(-)), a wyniki dotyczące OS za wystarczająco dojrzałe do wnioskowania o różnicach względem komparatora.
2. W głównym badaniu klinicznym dotyczącym ocenianej interwencji (MURANO) odsetek pacjentów w gorszym stanie ogólnym był stosunkowo niski (ECOG = 2 wynosił 1%). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż w praktyce klinicznej również u niewielkiego odsetka chorych z ECOG = 2 będzie można zastosować VEN + RTX. Niewielki był również odsetek pacjentów po nieskuteczności IBR (ok. 2%), co z kolei wynika z czynników obiektywnych, gdyż w momencie kwalifikacji pacjentów do badania MURANO IBR był stosunkowo nowym lekiem, a co za tym idzie niewielki był odsetek pacjentów po niepowodzeniu tej formy terapii. Ponadto, dostępne dowody naukowe wskazują, że VEN wykazuje aktywność przeciwbiałaczkową niezależnie od stanu sprawności czy rodzaju wcześniejszej terapii.
3. W żadnej z zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej prac nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania, w tym głównie w zakresie drogi podania. Dodatkowo, poszczególne terapie cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W niektórych badaniach zastosowano natomiast zewnętrzną niezależną ocenę najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR), co dodatkowo minimalizuje ryzyko błędu detekcji.
4. Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z IBR, co implikuje konieczność wnioskowania pośredniego. Z uwagi brak wspólnej grupy referencyjnej i brak możliwości utworzenia sieci połączeń na potrzeby metaanalizy sieciowej, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą zestawienia jakościowego. Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody.
5. Włączone do analizy badanie Huang 2017 przeprowadzono głównie w populacji osób pochodzenia azjatyckiego, przy czym uzyskane w ww. są spójne z wynikami badania przeprowadzonego w większości na osobach rasy kaukaskiej (RESONATE), ponadto charakterystyka wyjściowa pacjentów m.in. w zakresie wcześniejszego leczenia była zbliżona do charakterystyki wyjściowej

pacjentów z badania MURANO co stanowiło dodatkowe uzasadnienie przemawiające za uwzględnieniem wspomnianego badania w analizie.

6. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
7. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

13. Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba ludzi w podeszłym wieku, cechująca się dużą zmiennością genetyczną i molekularną, co przekłada się na obraz kliniczny i wyniki leczenia [90]. Obecnie w terapii PBL wykorzystuje się różnorodne opcje terapeutyczne, w tym od niedawna również terapie celowane, których działanie w przeciwieństwie do klasycznej chemio(immunoterapii) polega na swoistym zablokowaniu mechanizmów komórkowych zaangażowanych w przeżycie i rozrost komórek nowotworowych [91]. Uznaje się, że terapie celowane stanowią przyszłość nowoczesnej onkologii i do grona tych terapii należy również oceniana interwencja – wenetoklaks w skojarzeniu z rytuskymabem [92].

Wenetoklaks jest inhibitorem antyapoptotycznego białka Bcl-2, którego zastosowanie zapoczątkowuje proces programowanej śmierci (apoptozy) komórek nowotworowych. Po raz pierwszy został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2016 r. we wskazaniu obejmującym leczenie PBL u chorych niekwalifikujących się lub nieodpowiadających na leczenie BCRi. Wenetoklaks należy uznać za terapię o istotnym znaczeniu z punktu widzenia zdrowotności społeczeństwa, czego potwierdzeniem były przyspieszone procedury rejestracyjne, a także status tzw. terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), przyznawany przez agencje regulatorowe jedynie interwencjom charakteryzującym się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom [13, 14]. Od listopada 2018 r. wenetoklaks może być stosowany w terapii skojarzonej z rytuskymabem jako wysoce skuteczna opcja terapeutyczną we wskazaniu obejmującym dorosłych pacjentów z PBL, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej jednej linii leczenia. Argumentem świadczącym o silnym potencjale klinicznym tej terapii jest wydanie przez Prezesa AOTMiT w lipcu 2019 r. dwóch pozytywnych opinii w sprawie finansowania wnioskowanej interwencji u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL [93, 94] oraz wpisanie jej na listę leków refundowanych w listopadzie 2019 r. (decyzja obowiązuje do listopada 2021 r.) Należy jednak zauważyć, iż obecne wskazanie refundacyjne VEN + RTX zostało zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego i dotyczy wyłącznie pacjentów z oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1 oraz pacjentów bez del17p lub/i mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1 i stwierdzoną opornością lub tzw. nawrotem wczesnym PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii. Oznacza to, iż nadal istnieje grupa chorych pozbawiona dostępu do ocenianej interwencji i są to m.in. pacjenci bez del17p i/lub mTP53, u których nawrót choroby nastąpił po upływie 24 mies., pacjenci w stanie sprawności ECOG >1 oraz pacjenci, którzy uprzednio byli leczeni innymi opcjami terapeutycznymi niż chemioimmunoterapia.

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuskymabem u dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali poddani co najmniej jednej

terapii (populacja zgodna z aktualnym wskazaniem rejestracyjnym, obejmująca podgrupy objęte finansowaniem jak i podgrupy nie mające aktualnie dostępu do ocenianej interwencji). Z uwagi na aktualną praktykę medyczną w Polsce, uzależniającą wybór leczenia w zależności od obecności del17p/mTP53 oraz czasu trwania odpowiedzi na uprzednie leczenie, głównymi komparatorami dla ocenianej interwencji w populacji pacjentów bez del17p/mTP53 była BEND + RTX, natomiast w populacji z del17p/mTP53 – IBR.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano 1 badanie bezpośrednio porównujące terapię VEN + RTX względem BEND + RTX (MURANO – badanie rejestracyjne) oraz 3 badania dla IBR (RESONATE, Huang 2019, Burger 2019). W żadnym z badań nie zastosowano zaślepiecia pacjentów i lekarzy, jednakże wynika to z różnic w zakresie schematów dawkowania, w tym przede wszystkim w zakresie drogi podania, a także różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami, uniemożliwiającymi uzyskanie skutecznego zaślepiecia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po podaniu leku stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W badaniu MURANO niski był odsetek pacjentów w gorszym stanie sprawności (ECOG = 2 – 1%), przy czym nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż w praktyce klinicznej odsetek pacjentów w takim stanie sprawności otrzymujących terapię VEN + RTX również jest niewielki, a skuteczność ocenianej interwencji nie jest uzależniona od stanu sprawności [95]. W badaniu MURANO niski był także odsetek pacjentów stosujących uprzednio leczenie inne niż chemio(immuno)terapia (BCRi – 2%), należy jednak zwrócić uwagę, że w chwili rozpoczęcia rekrutacji do badania MURANO IBR był opcją nową o niewielkim rozpowszechnieniu w praktyce klinicznej, a wg dostępnych dowodów naukowych VEN wykazuje aktywność przeciwnowotworową niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii [120, 121]. Ponadto należy mieć świadomość, że badanie MURANO było podstawą dla aktualnego wskazania rejestracyjnego dla VEN + RTX, które jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym i obejmuje wszystkich dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, a więc niezależnie od stanu sprawności, rodzaju wcześniejszej terapii, a także obecności zaburzeń cytogenetycznych.

Porównanie bezpośrednio w badaniu rejestracyjnym (MURANO) wskazuje, że dla VEN + RTX względem BEND + RTX jest opcją terapeutyczną o wysokim potencjale działania przeciwnowotworowego, co objawia się uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u ponad 90% chorych, w tym u niespełna 30% odpowiedź ta miała charakter całkowity. Ponadto, w populacji docelowej ponad 11-krotnie częściej niż po zastosowaniu BEND + RTX uzyskiwano negatywizację choroby resztkowej (MRD(-)), co stanowi jeden z istotnych czynników prognostycznych poprawiających rokowanie chorego. Mianem choroby resztkowej określa się obecność niewielkiej – zwykle niewykrywalnej standardowymi metodami diagnostycznymi – liczby komórek nowotworowych u pacjenta w stanie remisji (brak objawów klinicznych choroby), które są główną przyczyną wznowy choroby nowotworowej. Wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej przez Kwok i wsp. w 2016 roku wskazują, iż ujemny wynik na obecność MRD definiowanej jako obecność <1 komórki nowotworowej na 10 tys. leukocytów (<10⁴), koreluje z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji

oraz przeżycia całkowitego niezależnie od linii leczenia oraz obecności zaburzeń cytogenetycznych (del17p i/lub 11q) [96]. Powyższe wyniki odnośnie odpowiedzi na leczenie oraz MRD(-) są spójne z zaobserwowaną w badaniu MURANO istotną przewagą VEN + RTX nad BEND + RTX, zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, które uległo ponad 5-krotnej poprawie, jak również w odniesieniu do przeżycia całkowitego, które poprawiło się około 2-krotnie. Co istotne, wyniki przeprowadzonych analiz warstwowych dla I-rzędowego punktu końcowego (PFS) wykazały, że skuteczność terapii skojarzonej VEN + RTX nie jest uzależniona od obecności zaburzeń cytogenetycznych, a także przyczyny rozpoczęcia kolejnego leczenia (oporność, nawrót), a to oznacza, że wyniki uzyskane w populacji ogólnej badania MURANO można traktować jako reprezentatywne również dla poszczególnych subpopulacji, w tym pacjentów bez del17p/mTP53. Świadczą o tym m.in. identyczne wartości estymat dla parametru HR w populacji pacjentów bez del17p oraz populacji ogólnej (HR = 0,18 vs HR = 0,19), a także brak różnic w teście interakcji pomiędzy wyodrębnionymi subpopulacjami. **Przewagę schematu VEN + RTX nad BEND + RTX należy uznać nie tylko za istotną statystycznie, ale również klinicznie, co potwierdzono przeprowadzając walidację uzyskanych rezultatów z wykorzystaniem narzędzia ESMO-MCBS [72].**

W porównaniu bezpośrednim ryzyko występowania większości zdarzeń niepożądanych dla schematu VEN + RTX było porównywalne jak dla schematu BEND + RTX (AE ogółem, SAE ogółem, zaprzestania leczenia i redukcji dawki z powodu AE), natomiast wyższe było ryzyko AE stopnia 3. lub 4., może to być związane z dość dużym odsetkiem pacjentów z neutropenią stopnia 3. lub 4. Powyższe zdarzenie niepożądane miało najpewniej charakter zaburzenia laboratoryjnego, niezwiązanego bezpośrednio z wpływem na jakość życia pacjentów. Konsekwencją kliniczną nasilonej neutropenii może być gorączka neutropeniczna, której wystąpienie związane jest z bezpośrednim zagrożeniem życia i koniecznością intensywnego leczenia, przy czym zdarzenia tego typu rzadziej występowały w ramieniu ocenianej interwencji (4%) niż w grupie BEND + RTX (10%). Ponadto, podczas leczenia VEN + RTX inne zdarzenia 3. lub 4. stopnia występowały z porównywalną względem BEND + RTX, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienia, które częściej obserwowano w ramieniu kontrolnym. Wydaje się zatem, że profil bezpieczeństwa VEN + RTX można uznać za akceptowalny, o czym pośrednio świadczą także wyniki uzyskane w ramach oceny jakości życia, w przypadku których nie odnotowano różnic pomiędzy VEN + RTX względem BEND + RTX w porównaniu bezpośrednim.

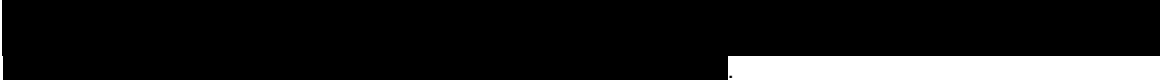
W toku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej interwencji z IBR w sposób bezpośredni, jak również pośredni z dostosowaniem, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą jakościową. Analiza homogeniczności wykazała, że istnieją pewne różnice pomiędzy badaniem dla ocenianej interwencji (MURANO) a badaniami dla komparatora (IBR – RESONATE, Huang 2017, Burger 2019), które najsilniej zaznaczały się w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów. W przypadku porównania z IBR, największe różnice dotyczyły rozkładu pacjentów po niepowodzeniu kolejnych linii leczenia w badaniu MURANO i RESONATE. W innych badaniach dla IBR (Huang 2017, Burger 2019),

w których rozkład pacjentów otrzymujących wcześniejsze linie leczenia był zbliżony do rozkładu z badania MURANO, uzyskano zbliżone wyniki jak w badaniu RESONATE (12- i 24-mies. PFS wynosił odpowiednio 81% vs 84% i 65% vs 74%), dlatego ocenę jakościową VEN + RTX względem IBR przeprowadzono w oparciu o wyniki wszystkich dostępnych badań dla obu interwencji. Przeprowadzone zestawienie jakościowe wskazuje, że w grupie VEN + RTX prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji było numerycznie wyższe niż dla IBR, a różnica ta wynosiła ok. 10 pp. Przewagę uzyskano również w zakresie przeżycia całkowitego, a różnica na korzyść VEN + RTX względem IBR wyniosła około 10 pp. po 2 latach i ponad 20 pp. po 4 latach.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono także poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa, ukierunkowaną na ocenę ryzyka TLS z uwagi na fakt, iż wenetoklaks jest lekiem cytostatycznym – silnie działającym inhibitorem antyapoptotycznego białka Bcl-2, którego działanie może zwiększać ryzyko wystąpienia tego zdarzenia. W badaniu MURANO odnotowano 6 przypadków TLS (3%) w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną z wenetoklaksu i rytuksymabu. Wszystkie raportowane przypadki wystąpiły w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu (4-tyg. faza miareczkowania) i ustąpiły w trakcie dwóch dni. Pacjenci, u których wystąpił TLS zakończyli fazę miareczkowania i osiągnęli zalecaną dobową dawkę leku. Ponadto, należy wspomnieć, że przeprowadzona ocena wskazała, że dzięki modyfikacji schematu dawkowania, w tym m.in. wydłużeniu okresu miareczkowania (do 5 tyg.) oraz wdrożeniu zalecanych przez producenta leku środków ostrożności opisanych w ChPL, ryzyko wystąpienia TLS zostało istotnie ograniczone.

Podsumowując, obecnie w Polsce istnieje grupa uprzednio leczonych pacjentów z PBL potrzebująca szerszego dostępu do skutecznych opcji terapeutycznych, a odpowiedzią na ich niezaspokojone potrzeby jest terapia skojarzona wenetoklaksu z rytuksymabem, która cechuje się wysoką aktywnością przeciwnowotworową. Pozwala ona uzyskać odpowiedź ogólną na leczenie u większości pacjentów, a u wysokiego odsetka odpowiedź całkowitą oraz negatywizację choroby resztkowej, co w konsekwencji przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa bez pogorszenia jakości życia. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że VEN + RTX może być również opcją korzystniejszą od innych opcji zarówno w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, jak również przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Istotną zaletą terapii złożonej z wenetoklaksu oraz rytuksymabu jest ustalony czas trwania leczenia (*fixed treatment duration*) – maksymalnie 2 lata.

14. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042_012_pol.pdf.
2. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
3. 
4. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019.
5. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. 2019.
6. Shea B, Reeves B, Hamel C, Moher D, Tugwell P, Welch V, Henry D. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:.
7. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(12):1107–1120.
8. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
9. (2020) A Multicenter, Phase 3, Open-Label, Randomized Study in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia to Evaluate the Benefit of Venetoclax (GBC-0199/ABT-199) Plus Rituximab Compared with Bendamustine Plus Rituximab AbbVie Inc. (AbbVie) Supplement to Clinical Study Report 1078824 GDC-0199/ABT-199/Protocol GO28667 [mat. dostarczone przez Zamawiającego].
10. Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2142.
11. Deng R, Gibiansky L, Lu T, Li X, Lu D. (2018) Exposure-response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: phase 3 MURANO study. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 7((SI)):13–14 abstrakt 015.
12. EMA. (2018) Assessment report. Venclyxto. Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0008. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
13. Ferhanoglu B. (2018) Venetoclax-Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2141–2143.
14. A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia to Evaluate the Benefit of Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>.
15. Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B. (2018) High, durable minimal residual disease negativity (MRD-) wuth venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL; MRD kinetics from phase 3 MURANO study. *J. Clin. Oncol.* 36(15_suppl):7508.
16. Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B, Owen C. High, durable minimal residual disease negativity with venetoclax + rituximab in relapsed/refractory CLL: minimal residual disease kinetics from phase 3 MURANO study. *2018 ASCO Annual Meeting*; 2018; Chicago, IL, USA. .
17. Kater AP, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Kipps TJ. (2018) First prospective data on impact of minimal residual disease on long-term clinical outcomes after venetoclax plus rituximab versus bendamustine plus rituximab: phase III MURANO study. *Blood* 132(Supplement 1):185.
18. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW. (2018) Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 37(4):269–277.
19. Kater AP, Punnoose EA, Andre M, Carton G, Eichhorst B, Grosicki S, Hillmen P. (2018) Impact of TP53-mutated clone size on outcome of relapsed/refractory (R/R) CLL patients treated with venetoclax plus rituximab within the phase 3 MURANO study. *Hemasphere* 2(S1):124.

20. Kater AP, Wu J, Dubois J, Bolen CR, Assaf Z. J., Hillmen P. (2019) Genome and exome-wide studies reveal potential predictive efficacy markers for venetoclax and rituximab (VenR) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): Subgroup analyses of the MURANO trial. *Blood* 134(Supplement_1):356.
21. Kater AP, Jiang Y, Chyla B, Seymour JF. (2020) Response in patients with BIRC3-mutated relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fixed-duration venetoclax and rituximab. *Haematologica* 105(7):e382–e383.
22. Mato AR, Sharman JP, Biondo J, Wu M, Mun Y, Kim SY. (2020) Impact of premature venetoclax (Ven) discontinuation/interruption on outcomes in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase III MURANO study results. *J. Clin. Oncol.* 38(15_suppl):8028.
23. Mato AR, Sharman JP, Biondo J, Wu M, Mun Y, Kim SY. Impact of premature venetoclax (Ven) discontinuation/interruption on outcomes in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase III MURANO study results. *2020 ASCO Annual Meeting*; 2020; Chicago, IL, USA. .
24. Mobasher M, Huang J, Elstrom R, Elhamy M. (2014) Multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory CLL to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. *J. Clin. Oncol.* 32(15_suppl):TPS7120.
25. A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1>.
26. Ngai KMG. (2018) Does oral chemotherapy venetoclax combined with rituximab improve survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia? *J. Clin. Outcomes Manag.* 25(6):250–260.
27. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D’Rozario JM. (2017) Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia - results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano study. *Blood* 130(Supplement 1):LBA-2.
28. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J. (2018) MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 132(Supplement 1):184.
29. Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2143.
30. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Lamanna N, Kim SY, Wu J, i in. (2019) Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 134(Supplement_1):355–355.
31. Wu J, Bolen CR, Seymour J, Hillmen P, Eichhorst B, Eldering E. (2019) Impact of major genomic alterations on outcome of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients receiving venetoclax plus rituximab in the phase 3 MURANO study. *Hematol. Oncol.* 37:106–108.
32. Byrd JC, Brown JR, O’Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al., Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371(3):213–223.
33. Brown J, Hillmen P, O’Brien S, Barrientos J, Reddy N. (2018) Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 32:83–91.
34. Barr P, Jaeger U, Brown J, Hillmen P, O’Brien S. (2016) Effect of adherence and dose intensity following administration of the ibrutinib 420 mg dose on outcomes in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 22 2 (Supplement):12 abstrakt CT8.
35. Barr PM, Munir T, Brown JR, O’Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CSL, Mulligan SP, Jäger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, i in. (2019) Final analysis from RESONATE: Six-year follow-up in patients (pts) with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) on ibrutinib. *J. Clin. Oncol.* 37(15_suppl):7510–7510.
36. Barr P, Munir T, Brown J, O’Brien S, Barrientos J, Reddy N. Final Analysis From RESONATE: 6-year follow-up in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma on ibrutinib. *2019 ASCO Annual Meeting*; 2019; Chicago, IL, USA. .
37. Barrientos J, O’Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2014) Hematologic and immunologic function and patient well-being for phase III RESONATE TM study of ibrutinib vs ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124:abstrakt 4696.
38. Barrientos JC, O’Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2018) Improvement in parameters of hematologic and immunologic function and patient well-being in phase III RESONATE study of ibrutinib versus ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*
39. Brown JR, Hillmen P, O’Brien S, Barrientos JC, Reddy N. (2014) Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE TM trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124:abstrakt 3331.

40. Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Burger J, Barrientos JC. updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and safety in the phase 3 RESONATE™ trial comparing ibrutinib with ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *HOPA 2015*; 201511 abstrakt CT13.
41. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM. Efficacy of ibrutinib by baseline high-risk genetic features, including novel gene mutations, and safety with longer follow-up in the phase 3 RESONATE™ trial in previously treated CLL/SLL. *ASH Meeting on Lymphoma Biology*; 2016poster 7520.
42. Brown JR, Pagel JM, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. updated analysis of the efficacy of ibrutinib vs. ofatumumab in genetic subgroups and overall safety in the phase 3 REOSNATE trial in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small leymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *20th annual International Congress on Hematologic Malignancies*; 2016.
43. Byrd J, Brown J, O'Brien S, Barrientos J, Kay N, Reddy N. (2014) Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III RESONATE trial. *J. Clin. Oncol.* 32(18_suppl):LBA7008.
44. Byrd J, Brown J, O'Brien S, Barrientos J, Kay N, Reddy N. Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III RESONATE trial. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
45. Byrd J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jager U, Barr P. (2017) Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): up to four years follow-up of the RESONATE study. *J. Clin. Oncol.* 35(15_suppl):7510.
46. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term Efficacy and Safety With Ibrutinib (ibr) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Up to Four Years Follow-up of the RESONATE Study. *ASCO Annual Meeting*; 2017; Chicago, IL. .
47. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Thornton P, Moreno C, Montillo M, i in. (2019) Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 133(19):2031–2042.
48. Dearden C, Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J. (2015) Updated efficacy including subgroup analyses and safety in phase 3 RESONATE™ trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Br. J. Haematol.* 169 (Suppl. 1):19–20 abstrakt 35.
49. (2014) CHMP assessment report. Imbruvica. Procedure No.: EMEA/H/C/003791/0000. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf.
50. (2018) A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000694-23/results> (30.6.2020).
51. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd J, Dearden C. Ibrutinib in patients with autoimmune cytopenias and previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) from the phase 3 RESONATE™ study.abstrakt 180.
52. Montillo M, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. Long-term efficacy and safety in REASONATE study: ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) with up to four years follow-up.235–236 abstrakt 238.
53. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C. (2017) Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in ethe RESONATE study. *Blood Cancer J.* 7:e524.
54. Moreno C, Delgado J, Byrd JC, Zvagelsky WL, Suzuki S. (2016) Changes in clinical stage identify different response categories among patients in lwcll PR: analysis of CLL patients on the Resonate study. *Blood* 128:abstrakt 4384.
55. Moreno C, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2017) Ibrutinib therapies in relapsed in chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. *Haematologica* 102 (s2):311 abstrakt S769.
56. Munir T, Barrientos J, O'Brien S, Brown J, Kay NE. Haematologic and immunologic function and patient-reported outcomes for the phase 3 RESONATE™ study of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br. J. Haematol.* 169 (Suppl. 1):70 abstrakt 170.
57. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, i in. (2019) Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol.* 94(12):1353–1363.
58. Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT01578707. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=01578707&rank=1>.

59. Pagel J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N. (2016) Updated efficacy including genetic subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously-treated CLL/SLL. abstrakt 182.
60. Thornton P, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2015) Efficacy of ibrutinib versus ofatumumab by cytogenetic and clinical subgroups in a phase 3 trial in patients with previously treated CLL/SLL. *Hematol. Oncol.* 33:abstrakt 055.
61. Woyach JA, Hillmen P, Brown JR, Coutre SE, Barr P. (2016) Outcomes of ibrutinib therapy by age in patients with CLL/SLL: analyses from phase 3 trial data (RESONATE and RESONATE-2). *Blood* 128:abstrakt 2041.
62. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X. (2017) Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized., open-label phase 3 study. *Cancer Med.* 7(4):1043–1055.
63. A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973387>.
64. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Noguera-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, i in. (2019) Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 133(10):1011–1019.
65. Strati P, Schlette E, Solis Soto L, Duenas D, Sivina M, Kim E. (2020) Achieving complete remission in CLL patients treated with ibrutinib: Clinical significance and predictive factors. *Blood* 135(7):510–513.
66. Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044>.
67. Braun N, van Steen C, Boukouvalas S, Balradj J, Schoeman O. Updated Systematic Literature Review. Review of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Pharmerit International.
68. Chirkov V, Nicoloso D. (2018) Updated indirect treatment comparison of venetoclax + rituximab versus other treatments in patients with relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia. Technical report on ITC for May 2018 datacut.
69. Chen P-H, Ho C-L, Lin C, Wu Y-Y, Huang T-C, Tu Y-K, Lee C-H. (2019) Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 8(5):737.
70. Farooqui AA, Ashraf A, Farooq TB, Anjum A, Rehman S ur, Akbar A, Kanate A, Dean R, Ahmed MQ, Tariq MJ, Nabeel S, Faisal MS, Anwer F. (2020) Novel Targeted Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: A Systematic Review. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* S215226502030104X.
71. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
72. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann. Oncol.* 28(10):2340–2366.
73. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (2.12.2019).
74. (2011) Alert URPL Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCne-informacje-dotycz%C4%85ce-bezpiecze%C5%84stwa-stosowania-produktu-mabthera%C2%AE-rytuksymab> (28.11.2018).
75. (2013) Alert URPL Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-zwi%C4%85zku-mi%C4%99dzy-stosowaniem-mabthera-rytuksymab-i-toksyczn%C4%85-nekroliza-nask%C3%B3rka-i> (28.11.2018).
76. (2013) Alert URPL Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-dotycz%C4%85cy-wykonywania-bada%C5%84-przesiewowych-w-kierunku-zaka%C5%BCenia-hbv-u-wszystkich-pacjent%C3%B3w> (28.11.2018).
77. (2013) Alert FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drug Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm> (28.11.2018).
78. (2017) Alert URPL 2017 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych> (27.11.2018).
79. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (5.6.2020).

80. ChPL Blitzima (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blitzima-epar-product-information_pl.pdf (5.6.2020).
81. ChPL Riximyo (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf (5.6.2020).
82. ChPL Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942> (28.11.2018).
83. ChPL Bendamustine Glenmark (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35153> (28.11.2018).
84. ChPL Bendamustine STADA (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34487> (28.11.2018).
85. ChPL Bendamustine Zentiva (bendamustyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35108> (28.11.2018).
86. Matuszkiewicz-Rowińska J, Mieczkowski M. (2012) Zespół rozpadu guza. *Onco Rev.* 2(2):88–92.
87. (2018) ChPL Venclyxto (venetoclax). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2018).
88. Seymour JF, Roberts AW, Stilgenbauer S. (2014) Reduction of tumor lysis syndrome (TLS) risk in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with ABT-199 (GDC-0199): Results of modifications to dosing schedule and TLS prophylaxis. *Haematologica* 99:321.
89. Robak T, Hus I, Giannopoulos K. (2016) Wytyczne PTHiT/PALG-CLL. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r - Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 47:169–183.
90. Warzocha K. (2013) Wytyczne PTOK. Przewlekła białaczka limfocytowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
91. (2017) Terapia celowana molekularnie. Onkologia personalizowana. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/terapia-celowana-molekularnie-onkologia-personalizowana/> (30.6.2020).
92. Owen C, Assouline S, Kuruwilla. (2015) New treatment perspectives in CLL: using disease and patient characteristics to optimize outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
93. (2019) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venetoclax) (55/2019) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/REK/RP_55_2019_Venclyxto_bez_delecji_MKP.pdf (3.6.2020).
94. (2019) Rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venetoclax) (56/2019) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/REK/RP_56_2019_Venclyxto_z_delecja_MKP.pdf (3.6.2020).
95. (2019) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania wenetoklaksu (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_FnRec_approvedbyCHair_REDACT_Post_31May2019-final.pdf
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_fnCGR_REDACT_Post_31May2019_final.pdf (3.6.2020).
96. Kwok M, Rawstron A, Varghese A. (2016) Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* 128(24):2770–2773.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej.....	19
Tabela 3.	Badania włączone do analizy klinicznej - podsumowanie.....	24
Tabela 4.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu MURANO na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	26
Tabela 5.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla IBR na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	28
Tabela 6.	Zestawienie metodyki w badaniach dla ocenianej interwencji i komparatorów.....	31
Tabela 7.	Zestawienie charakterystyki wyjściowej w badaniach dla ocenianej interwencji i komparatorów	31
Tabela 8.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	32
Tabela 9.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	32
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	34
Tabela 11.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	34
Tabela 12.	Przeżycie całkowite w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	35
Tabela 13.	Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	35
Tabela 14.	Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	36
Tabela 15.	Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	37
Tabela 16.	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	38
Tabela 17.	Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	38
Tabela 18.	Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	39
Tabela 19.	Kolejne linie leczenia w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	39
Tabela 20.	Czas do następnego leczenia (TTNT) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX	39
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	40
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z MRD(-) dla subpopulacji badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX.....	40
Tabela 23.	Zmiana wyniku MDASI względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO.....	41
Tabela 24.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO	41
Tabela 25.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-CLL16 względem <i>baseline</i> w badaniu MURANO	41
Tabela 26.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO.....	42
Tabela 27.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia zdarzenia dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO	43
Tabela 28.	Szczegółowe AESI w ocenie badacza dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO.....	44

Tabela 29.	Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	45
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z MRD(-) w badaniu MURANO po zakończeniu leczenia VEN.....	45
Tabela 31.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany PFS.....	46
Tabela 32.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka PFS w ocenie badacza.....	46
Tabela 33.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany PFS u pacjentów z del17p i/lub mTP53.....	47
Tabela 34.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka PFS w ocenie badacza u pacjentów z del17p.....	47
Tabela 35.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do mediany OS.....	48
Tabela 36.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu do odsetka OS w ocenie badacza.....	48
Tabela 37.	Zestawienie jakościowe wyników dla porównania VEN + RTX względem IBR w odniesieniu odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.....	48
Tabela 38.	Porównanie zmiany w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 dla VEN + RTX względem IBR w 24 tyg. leczenia.....	49
Tabela 39.	Zestawienie jakościowe dla bezpieczeństwa ogólnego dla porównania VEN + RTX względem IBR.....	49
Tabela 40.	Zestawienie jakościowe dla szczegółowych zdarzeń niepożądanych dla porównania VEN + RTX względem IBR.....	50
Tabela 41.	Ocena korzyści klinicznej produktu leczniczego VEN + RTX w badaniu MURANO.....	51
Tabela 42.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na 9 lipca 2020 r.) [73].....	55
Tabela 43.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla ocenianej interwencji i komparatorów.....	57
Tabela 44.	Czynniki ryzyka rozwoju TLS [86].....	60
Tabela 45.	Kryteria rozpoznania TLS [86].....	60
Tabela 46.	Ocena ryzyka TLS [89].....	62
Tabela 47.	Modyfikacja dawki z powodu TLS podczas leczenia wenetoklaksem [87].....	62
Tabela 48.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	64
	82
	82
	83
	83
	83
	84
	84
	85
	86
	86
Tabela 59.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej.....	86
Tabela 60.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – badania dla IBR.....	87
Tabela 61.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania MURANO na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	99
Tabela 62.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania RESONATE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	102
Tabela 63.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania Huang 2017 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	104
Tabela 64.	Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania Burger 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	108
Tabela 65.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych.....	111
Tabela 66.	Badania wykluczone w ramach przeszukania dla VEN + RTX i VEN.....	113
Tabela 67.	Badania wykluczone w ramach przeszukania dla badań RCT dla IBR.....	124

Tabela 68.	Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem VEN w badaniu MURANO (analiza cząstkowa II).....	130
Tabela 69.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach dla IBR w ocenie badacza [populacja ogólna]	130
Tabela 70.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza w subpopulacjach w badaniach dla IBR	130
Tabela 71.	Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla IBR [populacja ogólna].....	131
Tabela 72.	Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniach dla IBR	131
Tabela 73.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniach dla komparatorów.....	131
Tabela 74.	Odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach w badaniach dla IBR w ocenie badacza	132
Tabela 75.	Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem <i>baseline</i> w badaniu RESONATE	132
Tabela 76.	Bezpieczeństwo ogólne w badaniach dla IBR	132
Tabela 77.	AE szczegółowe w badaniu Huang 2017 (IBR).....	133
Tabela 78.	AE szczegółowe w badaniu RESONATE (IBR).....	134
	136
	136
Tabela 81.	Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy	137
Tabela 82.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	140
Tabela 83.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	144
Tabela 84.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	148
Tabela 85.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	148
Tabela 86.	Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne.....	149

Spis wykresów

	33
	35
	36
Wykres 4.	Przeżycie wolne od zdarzeń w badaniu MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX (Analiza I / OB (mediana): 23,8 mies.)	37
	39
	128

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat badania MURANO z opisem dawkowania interwencji w grupie badanej i grupie kontrolnej.....	26
	89
	90

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań

A.1. Przeszukanie dla VEN + RTX

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

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

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

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

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

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

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

A.2. Przeszukanie dla IBR

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

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

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

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

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

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

A.3. Zestawienie badań włączonych

Tabela 59.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania pierwotne dla VEN + RTX			
MURANO	Seymour 2018	Publikacja główna do badania MURANO	[7]
	ChPL	ChPL Venclyxto®	[8]
	CSR 1078824	Raport do badania MURANO	[9]
	Copur 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[10]
	Deng 2018	Abstrakt do badania MURANO	[11]
	EMA 2018	Raport EMA dla produktu leczniczego Venclyxto®	[12]
	EUCTR2013-002110-12	Raport EU CT do badania MURANO	[14]
	Ferhanoglu 2018	Odpowiedź do badania MURANO	[13]
	Hillmen 2018a	Abstrakt do badania MURANO	[15]
	Hillmen 2018b	Prezentacja do badania MURANO	[16]
	Kater 2018a	Abstrakt do badania MURANO	[17]
	Kater 2018b	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[18]
	Kater 2018c	Abstrakt do badania MURANO	[19]

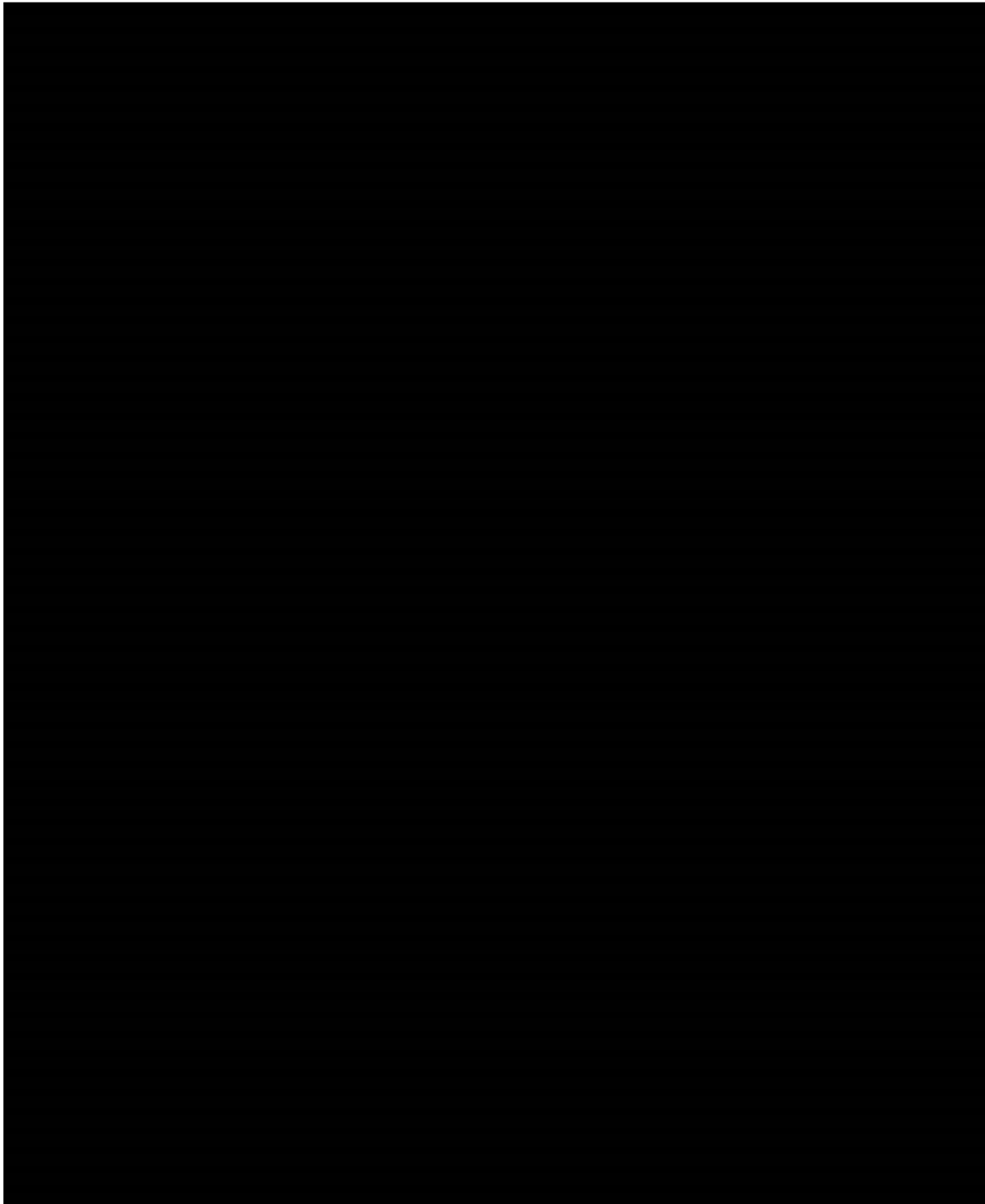
Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Kater 2019	Abstrakt do badania MURANO	[20]
	Kater 2020	Abstrakt do badania MURANO	[21]
	Mato 2020a	Abstrakt do badania MURANO	[22]
	Mato 2020b	Poster do badania MURANO	[23]
	Mobasher 2014	Abstrakt do badania MURANO	[24]
	NCT02005471	Raport clinicaltrials.gov do badania MURANO	[25]
	Ngai 2018	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[26]
	Seymour 2017	Publikacja dodatkowa do badania MURANO	[27]
	Seymour 2018a	Abstrakt do badania MURANO	[28]
	Seymour 2018b	Odpowiedź do badania MURANO	[29]
	Syemour 2019	Abstrakt do badania MURANO	[30]
	Wu 2019	Abstrakt do badania MURANO	[31]
Opracowania wtórne			
SLR-ITC 2018	Braun 2018	Przegląd systematyczny	[67]
	Chirkov 2018	Wyniki porównania pośredniego dla VEN +RTX vs IBR	[68]
Chen 2019	Chen 2019	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[69]
Farooqui 2020	Farooqui 2020	Przegląd systematyczny	[70]

Tabela 60.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej – badania dla IBR

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania pierwotne dla IBR			
	Byrd 2014a	Publikacja główna do badania RESONATE	[32]
	Brown 2018	Publikacja główna do badania RESONATE	[33]
	Barr 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[34]
	Barr 2019a	Abstrakt do badania RESONATE	[35]
	Barr 2019b	Poster do badania RESONATE	[36]
	Barrientos 2014	Abstrakt do badania RESONATE	[37]
	Barrientos 2018	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[38]
	Brown 2014	Abstrakt do badania RESONATE	[39]
	Brown 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[40]
	Brown 2016a	Poster do badania RESONATE	[41]
RESONATE	Brown 2016b	Poster do badania RESONATE	[42]
	Byrd 2014b	Abstrakt do badania RESONATE	[43]
	Byrd 2014c	Prezentacja do badania RESONATE	[44]
	Byrd 2017a	Abstrakt do badania RESONATE	[45]
	Byrd 2017b	Poster do badania RESONATE	[46]
	Byrd 2019	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[47]
	Dearden 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[48]
	EMA 2014	Raport EMA dla produktu leczniczego Imbruvica®	[49]
	EUCTR 2012-000694-23	Raport EU Clinical Trials do badania RESONATE	[50]
	Montillo 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[51]
	Montillo 2017a	Abstrakt do badania RESONATE	[52]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	Montillo 2017b	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[53]
	Moreno 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[54]
	Moreno 2017	Abstrakt do badania RESONATE	[55]
	Munir 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[56]
	Munir 2019	Publikacja dodatkowa do badania RESONATE	[57]
	NCT01578707	Raport clinicaltrials.gov do badania RESONATE	[58]
	Pagel 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[59]
	Thornton 2015	Abstrakt do badania RESONATE	[60]
	Woyach 2016	Abstrakt do badania RESONATE	[61]
Huang 2017	Huang 2017	Publikacja główna do badania Huang 2017	[62]
	NCT01973387	Raport clinicaltrials.gov do badania Huang 2017	[63]
	Burger 2019	Publikacja główna do badania Burger 2019	[64]
Burger 2019	Strati 2020	Publikacja dodatkowa do badania Burger 2019	[65]
	NCT02007044	Informacja clinicaltrials.gov do badania Burger 2019	[66]

A.4. Diagramy PRISMA



[Redacted text]

[Large redacted area]

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

B.1. Charakterystyka badań dla VEN + RTX

MURANO		
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuskymabem z terapią bendamustyna w skojarzeniu z rytuskymabem u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 3) 1–3 wcześniejsze schematy leczenia (≥ 1 chemioterapia); 4) wyn k w skali ECOG 0 lub 1; 5) prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby; 5) DOR ≥ 24 mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN; 2) przebyty allogeniczny lub autologiczny HSCT; 3) dysfunkcja głównych organów; 4) aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe; 5) terapia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4; 6) zakażenie wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub C; 7) niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień ≥ 3); 8) hemoliza autoimmunologiczna.		
POPULACJA	VEN + RTX	BEND + RTX
Liczebność grupy	194	195
Płeć męska (%)	70	77
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	64,5 (28–83)	66,0 (22–85)
Czas trwania choroby w latach: mediana (zakres)	6 (bd)	7 (bd)
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny ≥ 10 cm (%)	13	15
Pacjenci z PBL (%)	100	100
Rasa (%)	Kaukaska	97
	Azjatycka	3
	Inne	<1
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%) ^a	0	57
	1	42
	2	1
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai ^b	0-II	68
	III-IV	23
Ryzyko TLS (%)	niskie	18
	średnie	55
	wysokie	28
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	15%
	nawrotowa	85%
del17p (%) ^c	27	27
mTP53 (%) ^d	25	28
del17p i mTP53 (%) ^e	13	14
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	60

MURANO	
2	29
3	11
>3	2
22	17
1	
SCHEMAT BADANIA	
Układ badania	Równoległy
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>VEN: 20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg), następnie 400 mg/dobę przez 2 lata od 1. dnia 1. 28-dniowego cyklu przyjmowania RTX, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu.</p>
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>BEND: 70 mg/m² p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli.</p> <p>RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu</p>
Kointerwencje	<p>Profilaktyka TLS w tym m.in.: reduktor kwasu moczowego oraz płyny przed pierwszym podaniem VEN, antagonistą serotoniny (np. dolasetron, ondansetron), dozwolone doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, leki przeciwwymiotne jeśli klinicznie wskazane, dozwolone stosowanie wziewnych kortykosteroidów w leczeniu astmy i POChP, miejscowe steroidy, lub zastępcza terapia kortykosteroidami w przypadku wrodzonego lub nabytego niedoboru, premedykacja przed podaniem RTX (profilaktyka reakcji alergicznych)</p>
Cross-over w przypadku progresji choroby	Niedopuszczony zgodnie z pierwotnym protokołem
Okres interwencji: mediana (zakres)	VEN: 24,4 (0,1–27,9) mies., do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
Okres obserwacji [mies.]	<p>W ramach badania przeprowadzono analizy:</p> <p><u>Analiza I:</u> 23,8 (0,0–37,4) mies. (<i>cut-off:</i> 08.05.2017)</p> <p>VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies.</p> <p><u>Analiza II:</u> 36,0 (bd) (<i>cut-off:</i> 08.05.2018).</p> <p><u>Analiza III:</u> 47,9 (0,0–60,1) (<i>cut-off:</i> 8.05.2019 r.)</p> <p>VEN+RTX: 48,1 mies., BEND+RTX: 47,7 mies.</p>
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (stratyfikacją uwzględniającą obecność delecji 17p (obecność vs brak), status odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PBL wysokiego ryzyka vs PBL niskiego ryzyka) oraz region geograficzny (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna i Wschodnia vs Azja)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<p style="text-align: center;">Analiza I:</p> <p><u>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</u> 7 (4) vs 7 (4)</p> <p><u>Zaprzestanie leczenia:</u> VEN + RTX 15 (8), RTX 13 (7), VEN w monoterapii 49 (25) vs BEND + RTX 27 (14)</p> <p><u>Utrata z badania:</u> 23 (12) vs 51 (26)</p>
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3)
Lokalizacja badania	Australia, Nowa Zelandia, Ameryka Płn., Europa, Azja, Rosja
Sponsor badania	AbbVie, Genetech

MURANO

Parametry podlegające ocenie w badaniu

I-rzędowy PK: PFS w ocenie badacza (w USA w ocenie niezależnego komitetu IRC)
Pozostałe PK: OS, EFS, ORR, DOR, kolejne linie leczenia, MRD(-), jakość życia, bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v.4.0.

KOMENTARZ

-

DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*)

a) Dane dla liczby pacjentów 194 w grupie VEN + RTX i 194 w grupie BEND + RTX

b) Dane dla liczby pacjentów 130 w grupie VEN + RTX i 140 w grupie BEND + RTX. Brak danych dla 9% pacjentów z grupy VEN + RTX i 14% pacjentów z grupy BEND + RTX.

c) Dane dla liczby pacjentów 173 w grupie VEN + RTX i 169 w grupie BEND + RTX.

d) Dane dla liczby pacjentów 192 w grupie VEN + RTX i 184 w grupie BEND + RTX.

e) Dane dla liczby pacjentów 171 w grupie VEN + RTX i 158 w grupie BEND + RTX.

f) Dane dla liczby pacjentów 180 w grupie VEN + RTX i 180 w grupie BEND + RTX.

B.2. Charakterystyka badań dla IBR

RESONATE

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ibrutinibem z terapią ofatumumabem u pacjentów z nawrotową lub oporną PBL lub SLL.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 3) co najmniej 1 wcześniejszy schematy leczenia PBL/SLL; 4) pacjenci nie będący odpowiednimi kandydatami do leczenia analogami puryn lub nie mogący przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn (z powodu zbyt krótkiego okresu bez progresji choroby po immunoterapii lub występowania chorób współistniejących, z uwagi na wiek (≥ 70 lat) lub delecję chromosomu 17p13.1); 5) wyn k w skali ECOG 0–1; 6) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: ≥ 750 komórek/ μ l; 7) liczba płytek krwi ≥ 30000 komórek/ μ l 8) prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby; 9) mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) zdiagnozowany chłoniak lub białaczka OUN; 2) transformacja Richter'a lub PLL; 3) brak potwierdzenia z badań cytogenetycznych i/lub FISH obecności delecji p17 przed randomizacją; 4) niekontrolowana AIHA lub ITP; 5) wcześniejsze leczenie IBR lub OFA; 6) chemioterapia, napromienianie wiązką zewnętrzną, terapia przeciwciałami lub terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 7) stosowanie kortykosteroidów w dawce >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 8) autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 9) allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy lub jakkolwiek dowód aktywnej GVHD lub konieczność zastosowania leczenia immunosupresantami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego lek.; 10) występowanie innego nowotworu (z wyjątkiem kilku typów raka skóry oraz nowotworów leczonych z intencją wyleczenia i bez objawów/dowodów aktywnej choroby przez >3 lata; 11) aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C, zakażenie HIV; 12) niekontrolowana aktywna ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna; 13) udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 14) stosowanie warfaryny lub ekwiwalentu lub silnych inhibitorów CYP3A4/5.

POPULACJA	IBR	OFA	
Liczebność grupy	195	196	
Płeć męska (%)	66	70	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	67 (30–86)	67 (37–88)	
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)	92 (5–329)	91 (6–346)	
Odsetek pacjentów z PBL (%)	95	96	
Rasa (%)	Kaukaska	89	90
	Azjatycka	2	1
	Inne	9	9
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	41	41
	1	59	59
	2	0	0
Stopień zaawansowania klinicznego	0	3	1

RESONATE			
wg klasyfikacji Rai (%)	I	26	21
	II	15	20
	III	12	18
	IV	44	40
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	18	18
	B	29	29
	C	52	53
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	bd	bd
	nawrotowa	bd	bd
del17p (%)		32	33
mTP53 (%)		51 ^a	46 ^a
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	18	27
	2	29	27
	≥3	53	46
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	OFA: iv w 12 dawkach (1 tydz. 300 mg, 2–8 tydz. 2 000 mg/tydz., 12, 16, 20 i 24 tydz. 2 000mg/4 tyg.) przez 24 tyg. podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Kointerwencje	Premedykacja przed podaniem OFA (profilaktyka reakcji alergicznych)		
Cross-over w przypadku progresji choroby	Dopuszczony		
Okres interwencji: mediana (zakres)	<p><u>Analiza I:</u> IBR: 8,6 (bd) mies. OFA: 5,3 (bd) mies.</p> <p><u>Analiza IV:</u> IBR: 41 (0,2–50,1) OFA: 5,3 (0–9,0) mies.</p> <p><u>Analiza V:</u> IBR: 41 (0,2–71,1) OFA: 5,3 (0–9,0) mies.</p>		
Okres obserwacji [mies.]	<p>W ramach badania przeprowadzono analizy: <u>Analiza I:</u> 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013) IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49) <u>Analiza II:</u> 16,0 (bd) mies. IBR: 16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0) <u>Analiza III:</u> 19 (bd–26) mies. <u>Analiza IV:</u> 48 (bd) mies. IBR: 44 (0,3–53,2) mies. <u>Analiza V:</u> 74 mies. IBR: 65,3 (0,3–71,6) mies. OFA: 65,6 (0,1–73,9) mies.</p>		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa, ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Ameryka Płn. vs reszta świata), obecność delekcji 17p (obecność vs nie), oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IWRS		
Zaślepienie	NIE		

RESONATE	
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku),
Utrata z badania (n (%))	Analiza I: Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 0 (0) vs 5 (3) Zaprzestanie leczenia: 27 (14) vs 71 (36)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3)
Lokalizacja badania	Australia, Ameryka Płn., Europa
Sponsor badania	Pharmacyclics LLC., Janssen Research&Development LCC
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS w ocenie IRC wg kryteriów IWCLL 2008 Pozostałe PK: PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL 2008, OS, ORR w ocenie IRC i badacza wg kryteriów IWCLL 2008, toksyczność terapii, bezpieczeństwo terapii, jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz FACIT-Fatigue, wyniki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0.

KOMENTARZ

ALHA – autoimmunologiczna anemia hemolityczna (*autoimmune hemolytic anemia*); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (*fluorescent in situ hybridization*); GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease*); ITP – immunologiczna małopłytkowość (*immune thrombocytopenia*)

a) Obecność mutacji TP53 oceniano u 154 pacjentów z grupy IBR i u 149 pacjentów z grupy OFA.

Huang 2017

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu względem rytuskymabu u pacjentów z nawrotową lub oporną PBL lub SLL

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 3) co najmniej 1 wcześniejszy schemat leczenia PBL/SLL; 4) pacjenci nie nadający się do leczenia analogami puryn; 5) ogólny stan sprawności wg ECOG 0–1; 6) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: > 750 komórek/ μl ; 7) liczba płytek krwi $> 30\,000$ komórek/ μl ; 8) wynik dla aminotransferazy alaninowej i asparaginowej $< 2,5$ ULN, bilirubiny $\leq 1,5$ ULN, klirensu kreatyniny ≥ 30 ml/min; 9) mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) oporność na wcześniejsze leczenie RTX (nawrót w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia RTX); 2) chemioterapia, napromienianie wiązką zewnętrzną, terapia przeciwciałami lub terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; 3) autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; 4) przeszczep komórek macierzystych; 5) zdiagnozowana białaczka lub chłoniak OUN lub transformacja Richter'a; 6) stosowanie kortykosteroidów (> 20 mg) w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku; 7) stosowanie warfaryny lub antagonistów witaminy K; 8) stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5; 9) inne nowotwory w wywiadzie (za wyjątkiem kilku typów raka skóry); aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; 10) aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C lub wirus HIV.

POPULACJA	IBR	RTX	
Liczebność grupy	106	54	
Płeć męska (%)	73	67	
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (39–87)	67 (21–86)	
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)	40 (0,0–405,4)	45,9 (3,8–283,5)	
Pacjenci z PBL (%)	94	94	
Rasa (%)	Kaukaska	13	15
	Azjatycka	87	83
	Inne	0	2
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	51	43
	1	49	57
	2	0	0
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)^a	0	0	0
	I	9	22

Huang 2017			
	II	11	6
	III	18	18
	IV	62	55
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%) ^b	A	2	8
	B	25	20
	C	73	73
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	bd	bd
	nawrotowa	bd	bd
del17p (%)		22	24
mTP53 (%)		bd	bd
Liczba wcześniejszych terapii (%) ^c	1	52	43
	2	23	20
	≥3	25	37
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy		
Schemat leczenia w grupie badanej	IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	RTX: 375 mg/m ² p.c. podawany iv w 1 dniu 1-cyklu oraz 500 mg/m ² w 15 dniu 1-cyklu, 500 mg/m ² w 1 dniu 1-cyklu i 15 dniu 2-cyklu, 500 mg/m ² w 1 dniu w cyklach 3–6, podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.		
Kointerwencje	aspiryna		
Cross-over w przypadku progresji choroby	Dopuszczony		
Okres interwencji: mediana (zakres)	IBR: 16,4 (bd) mies. RTX: 4,6 (bd) mies.		
Okres obserwacji: mediana (zakres) [mies.]	17,8 (bd) mies. cut-off: 14.04.2016 r.		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Superiority		
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa, ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie) oraz oporność na chemioterapię analogami puryn (obecność vs nie)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu centralnego systemu IWRS		
Zaślepienie	NIE		
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		
Utrata z badania (n (%))	Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: 2 (2) vs 2 (4) Zaprzestanie leczenia: 32 (30) vs 16 (30)		
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3)		
Lokalizacja badania	Chiny, Australia, Tajwan, Malezja		
Sponsor badania	Pharmaclics LLC., Janssen Research and Development LCC		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL Pozostałe PK: ORR, OS, farmakokinetyka, bezpieczeństwo terapii: AE, wyniki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.03. (AE hematologiczne wg kryteriów IWCLL 2008)		

Huang 2017

KOMENTARZ

-

- a) Dane dla liczby pacjentów z PBL (N = 99 dla IBR, N = 51 dla RTX).
 b) Dane dla liczby pacjentów z PBL (N = 100 dla IBR, N = 51 dla RTX).
 c) Dane dla liczby pacjentów N = 105 dla IBR i N = 54 dla RTX.

Burger 2019

Jednoośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie II fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii ibrutynibem z względem terapii skojarzonej ibrutynibem z rytuksymabem u pacjentów z PBL/SLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) uprzednio leczeni pacjenci z rozpoznanymi PBL lub SLL, zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; 2) uprzednio nieleczeni pacjenci z del17p lub mTP53; 3) prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby 4) brak aktywnych zakażeń

KRYTERIA WYKLUCZENIA

- 1) niekontrolowana autoimmunologiczna anemia hemolityczna lub autoimmunologiczna trombocytopenia; 2) ciężka niewydolność krwiotórcza; 3) skaza krwotoczna lub koagulopatia; 4) epizody krwotoczne w ostatnim czasie; 5) leczenie warfaryną; 6) uprzednie leczenie BTKi lub BCRi

POPULACJA	IBR	IBR + RTX
Liczebność grupy	104	104
Płeć męska (%)	72	68
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)	65 (44–83)	65 (42–81)
Czas trwania choroby w mies.: mediana (zakres)	bd	bd
Odsetek pacjentów z PBL (%)	100	100
Rasa (%)	Kaukaska	bd
	Azjatycka	bd
	Inne	bd
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	3
	1	97
	2	0
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (%)	0	
	I	63
	II	
	III	37
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Binet (%)	A	bd
	B	bd
	C	bd
PBL oporna/nawrotowa (%)	oporna	0
	nawrotowa	86
del17p (%)	25	29
mTP53 (%)	28	20
Liczba wcześniejszych terapii (%)	0	14
	1	65
	2	
	≥3	20

SCHEMAT BADANIA

Układ badania

Równoległy

Burger 2019	
Schemat leczenia w grupie badanej	IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IBR + RTX: IBR: po 420 mg/dobę do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; RTX: 375 mg/m ² co tydzień przez w cyklu 1., trwającym 28 dni, następnie 375 mg/m ² raz na 28 dni w cyklach 2–6.
Kointerwencje	bd
Cross-over w przypadku progresji choroby	Niedopuszczony
Okres interwencji: mediana (zakres)	<u>IBR:</u> 29,7 (0,7–46,7) mies. <u>IBR+R:</u> 27,4 (1,1–47,8) mies.
Okres obserwacji [mies.]	<u>IBR:</u> 35,8 (3,0–47,1); <u>IBR + RTX:</u> 36,4 (2,9–47,8)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa, ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG oraz obecność nieprawidłowości cytogenetycznych (mTP53/del 17p, del 11q bez del 17p lub mTP53, brak/nieznane)
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<u>Zaprzestanie leczenia:</u> 70 (34)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3)
Lokalizacja badania	Stany Zjednoczone
Sponsor badania	Pharmacyclics LLC, AbbVie Company, Leukemia & Lymphoma Society (grant 2166-14), MD Anderson Cancer Center Support (CA016672)
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<u>I-rzędowy PK:</u> PFS <u>Pozostałe PK:</u> ORR, OS, czas do odpowiedzi, MRD, parametry laboratoryjne, bezpieczeństwo Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.03.
KOMENTARZ	
W ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy pacjentów uprzednio leczonych zrandomizowanych do grupy leczonej IBR w monoterapii (n = 89).	

BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Burtona (*Burton tyrosine kinase inhibitor*)

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 61.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania MURANO na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MURANO
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	VEN + RTX
Komparator:	BEND + RTX
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR = 0,19 [0,13; 0,28]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input checked="" type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input checked="" type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p (tak vs nie), status ryzyka odpowiedzi na leczenie (wysokie vs niskie), region geograficzny (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna i Wschodnia vs Azja)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przypisani do interwencji?	Alokacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), analiza bezpieczeństwa: analiza zgodna z intencją leczenia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Analiza PFS w opraciu o kryteria progresji iwCLL 2008	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie stwierdzono	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?	Analiza PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (IRC)	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
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?	Analiza wyników zgodna w czasie z protokołem	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Tabela 62.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania RESONATE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

RESONATE

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:

OFA

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR = 0,13 [0,10; 0,18]

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 RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie), oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	I
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), analiza bezpieczeństwa: analiza zgodna z intencją leczenia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
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?	Analiza PFS w opraciu o kryteria progresji iwCLL 2008	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie stwierdzono	<u>N</u>
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?	Analiza PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (IRC)	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analiza wyników zgodna w czasie z protokołem	<u>I</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Tabela 63.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania Huang 2017 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Huang 2017
Projekt badania	
■	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- 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

Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

HR = 0,18 [0,11; 0,31]

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 RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p (obecność vs nie) oraz oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs nie)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Alokacja centralna, przy użyciu systemu IWRS	I

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach pomiędzy grupami.	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	<u>I</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	<u>I</u>
2.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono	<u>N</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), analiza bezpieczeństwa: analiza zgodna z intencją leczenia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	<u>I</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	<u>I</u>
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?	Analiza PFS w oparciu o kryteria progresji IWCLL 2008	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie stwierdzono	<u>N</u>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena PFS przez niezaślepionego badacza	I
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?	Ocena progresji w oparciu o kryteria iwCLL 2008, wymagające interpretacji badacza	I
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?	Nie stwierdzono	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Analiza wyników zgodna w czasie z protokołem	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

Tabela 64.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego badania Burger 2019 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja <input style="width: 80%;" type="text" value="Burger 2019"/>
Projekt badania	<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja <input style="width: 150px;" type="text" value="IBR + RTX"/> Komparator: <input style="width: 100px;" type="text" value="IBR"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input style="width: 100%;" type="text" value="Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input style="width: 100%;" type="text" value="HR = 1,162 [0,553; 2,443]"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności ECOG, obecność nieprawidłowości cytogenetycznych (mTP53/del 17p, del 11q bez del 17p lub mTP53, brak/nieznane)	I
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	W badaniu nie podano szczegółowych informacji dotyczących sposobu alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	I
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie stwierdzono.	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności: analiza zgodna z intencją leczenia (ITT), analiza bezpieczeństwa: analiza zgodna z intencją leczenia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT)	I
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Analiza PFS w oparciu o zmodyfikowane kryteria IWCLL 2008	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie stwierdzono	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?	Analiza PFS w ocenie badacza	I
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?	Ocena progresji w oparciu o kryteria iwCLL 2008, wymagające interpretacji badacza	I
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?	Nie stwierdzono	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Analiza wyników zgodna w czasie z protokołem	I
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Nie stwierdzono	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Nie stwierdzono	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

B.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Tabela 65.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych

Domena	SLR-ITC 2018	Farooqui 2020	Chen 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	NIE	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK	NIE	TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo TAK	NIE	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK	NIE	TAK
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	NIE	NIE
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK

Domena	SLR-ITC 2018	Farooqui 2020	Chen 2019
DOMENY KRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	>1 x NIE	>1 x NIE	>1 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

Aneks C. Badania wykluczone

Tabela 66.
Badania wykluczone w ramach przeszukania dla VEN + RTX i VEN

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Abou Zahr 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Pharmacotherapy of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia.	Expert Opin Pharmacother. 2017 Jun;18(9):857-873
2.	Bouclet 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla VEN w monoterapii)	Outcome of patients receiving venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in real-life clinical practice: Results of the French ATU program on behalf of the Filo Group	Blood. 2018;132(Suppl1):5549
3.	Chhikara 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Quadrant analysis of drug approval and emerging treatment trends in chronic lymphocytic leukemia-a retrospective study on pivotal clinical trials	HemaSphere. 2018;2:841
4.	Chien 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Discontinuation patterns in patients receiving novel oral agents for chronic lymphocytic leukemia in the veterans health administration	Blood. 2019;134(Supplement_1):4309
5.	Cramer 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja (VEN+BEND+OBI)	Low incidence of tumor lysis syndromes (TLS) and infusion related reactions (IRR) in the CLL2-bag trial evaluating a sequential treatment of bendamustine (B), obinutuzumab (GA101, G) and venetoclax (ABT-199, A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim safety results of a phase-II-trial of the German CLL study group (GCLLSG).	Blood 128(22):2044
6.	Cramer 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (VEN+BEND+OBI)	Bendamustine (B), followed by obinutuzumab (G) and venetoclax (A) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): cLL2-BAG trial of the german CLL study group (GCLLSG)	Hematological oncology. 2017;35:25-27
7.	de Vos 2018	Interwencja	Niezgodna interwencja (VEN+BEND+OBI)	Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-finding study	Ann Oncol. 2018;29(9):1932-1938
8.	Deticek 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (metaanaliza dla VEN w monoterapii w porównaniu z BCRi)	Comparative effectiveness of venetoclax in view of a clinical trial with no control group	Value in Health. 2017;20:A734
9.	Eichhorst 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla VEN w monoterapii)	Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia: Baseline characteristics and safety data from pre-approval cohort programs in the EU	Oncology Research and Treatment. 2017;40:140
10.	Follows 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia IBR)	Outcomes of patients post brutinib treatment for relapsed/refractory CLL: A UK and Ireland analysis	Hematological Oncology. 2017;35:237-238

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
11.	Frei 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dotyczące różnych schematów leczenia)	Treatment patterns and outcomes of 1205 patients on novel agents in the US veterans health administration (VHA) system: Results from the largest retrospective EMR and chart review study in the real-world setting	Blood. 2019;134(Supplement_1):795
12.	Gonçalves 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases	American Journal of Hematology. 2017;92:E171-E173
13.	Greil 2018	Interwencja	Niezgodna interwencja (ocena skuteczności IBR u pacjentów z badania MURANO, u których doszło do progresji podczas leczenia VEN+RTX)	Efficacy and safety of ibrutinib (IBR) after venetoclax (VEN) treatment in IBR-Naive patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): follow-up of patients from the MURANO study	Blood. 2018;132(Supplement_1):5548
14.	Handunnetti 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla VEN w monoterapii)	An undetectable PB mrd status should be the therapeutic goal with venetoclax therapy in relapsed/ refractory CLL	Hematological Oncology. 2019;37:108-109
15.	Innocenti 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla VEN w monoterapii u pacjentów post-BCRi)	Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience	Br J Haematol. 2019; 187(1):e8-e11
16.	Kapustyan T2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla różnych schematów leczenia PBL)	Sequencing therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Treatment patterns and associated outcomes in community practice for patients with relapsed/refractory CLL in the United States	Blood. 2017;130(Supplement 1):1749
17.	Keil 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Long-time follow-up of 888 patients diagnosed with CLL on a single center: Comorbidities, time-to-treatment and comparison between treated and untreated patients	Blood. 2019;134(Supplement_1):5458
18.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in CLL: results from a large multi-center study of 683 US-patients	Blood. 2016;128(22):4400
19.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Characterization of real world survival outcomes among older adults with chronic lymphocytic leukemia receiving second line treatment in the pre novel-agents era: an analysis of the 2007-2013 SEER-medicare	Blood. 2016;128(22):4773
20.	Mato 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience	Blood. 2016;128:2199-2205
21.	Mato 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients	Ann Oncol. 2017;28(5):1050-1056
22.	Mato 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Drivers of treatment patterns in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with B cell receptor inhibitors (BCRi) - A medical chart review study	Blood. 2017;130(Supplement 1):4681
23.	Mato 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla VEN w monoterapii)	Disease and patient characteristics, patterns of care, toxicities, and outcomes of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with venetoclax: A multicenter study of 204 patients	Blood. 2017;130(Supplement 1):4315

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
24.	Mato 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (badanie RWD dla różnych terapii)	Treatment patterns and outcomes of patients with cll treated with chemoimmuno-and novel agent-based therapy: a multicenter study	Blood. 2018;132(Supplement 1):4759
25.	Pacheco-Páez 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Cardiovascular adverse drug reactions of brutinib, idelalis b, acalabrutinib and venetoclax used in chronic lymphocytic leukemia: Signal detection by disproportionality analysis from Vigibase®	Fundamental and Clinical Pharmacology. 2019;33:73
26.	Sampath 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Combination of the glycoengineered type ii cd20 ant body obinutuzumab with the novel bcl-2 selective inhibitor venetoclax induces robust cell death in nhl models and cll patient samples	Haematologica. 2016;101:568
27.	Tam 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja (ibrutinib)	Effect of single-agent ibrutinib on tumor debulking and reductions in tumor lysis syndrome (TLS) risk in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Hematological Oncology. 2017;35:233-234
28.	Vitale 2019	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Pre-existing and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with targeted drugs	Blood. 2019;134(Supplement_1):3044
29.	Fischer 2019	Język	Język niemiecki	Chronic lymphatic leukemia: Venetoclax in combination with rituximab	Arzneimitteltherapie. 2019;37:46-47
30.	Herold 2020	Język	Język niemiecki	[New treatment for chronic lymphocytic leukemia]	Internist. 2020;61(1):110-112
31.	Warpakowski 2019	Język	Język niemiecki	Venetoclax with rituximab: Temporally limited option for the second-line treatment of chronic lymphatic leukemia	Deutsches Arzteblatt International. 2019;116:A426
32.	Hahn 2016	Komparator	Dotyczy wyn ków allo-HSCT	Pathway inhibitors in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for chronic lymphocytic leukemia (CLL): a single center safety analysis	Bone Marrow Transplantation. 2016;51:S497-S498
33.	Mato 2018	Komparator	Niezgodny komparator (IBR+BEND+RTX)	Indirect treatment comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Hemasphere. 2018;2:132-
34.	Mato 2019	Komparator	Niezgodny komparator (VEN+RTX/OBI, brak wyników w podgrupie VEN+RTX)	A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL	Blood Adv. 2019;3(10):1568-1573
35.	Mato A 2019	Komparator	Niezgodny komparator (IBR+BEND+RTX)	Indirect treatment comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia	British journal of haematology. 2019;185:91-92
36.	Molica 2020	Komparator	Niezgodny komparator (IBR+BEND+RTX)	Comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network Meta-analysis	Leuk Lymphoma. 2020;61(4):955-958

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
37.	Yamamoto 2019	Komparator	Brak ocenianego komparatora	Venetoclax alone or in combination with rituximab for Japanese patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia	HemaSphere. 2019;3:860-861
38.	Anderson 2013	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników dla pacjentów biorących udział w badaniach do VEN i VEN+RTX	elective Bcl-2 inhibition with ABT-199 is highly active against chronic lymphocytic leukemia (CLL) irrespective of TP53 mutation or dysfunction	Blood. 2013; 122:1304
39.	Anderson 2017	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab	Haematologica. 2017;102:70
40.	Brander 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Durable treatment-free remission and effective retreatment in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia who achieved a deep response with venetoclax combined with rituximab.	Haematologica. 2016;101:568
41.	Brander 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Detailed safety analysis of venetoclax combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Blood. 2016;128:2033
42.	Brander 2018	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab	British Journal of Haematology. 2018;181:71-72
43.	Deng 2019	Metodyka	Model dla farmakokinetyki terapii na podstawie badania MURANO	Bayesian Population Model of the Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from the Phase III MURANO Study	Clin Pharmacokinet. 2019;58(12):1621-1634
44.	Deng 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza dla badań MURANO oraz badania ustalającego dawkę VEN+RTX (Seymour 2017)	Exposure-response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: pooled results from a phase 1b study and the phase 3 MURANO study	Leuk Lymphoma. 2020;61(1):56-65
45.	Freise 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX	Venetoclax does not prolong the QT interval in patients with hematological malignancies: an exposure-response analysis	Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2016;78(4):847-853
46.	Freise 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX	Impact of venetoclax exposure on clinical efficacy and safety in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Clinical Pharmacokinetics. 2016; 56(5):515-523
47.	Freise 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX	Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: demonstration of synergy	Hematol Oncol. 2017;35(4):679-684
48.	Freise 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań do VEN (różne dawki), populacja PBL/SLI i NHL	Relationship of venetoclax dose and exposure to response in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma subjects	Cancer Research. 2016;76(14 Supplement):2045-2045
49.	Gopalakrishnan 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza.	Sustained minimal residual disease negativity predicted in chronic lymphocytic leukemia patients treated with venetoclax combination therapy for 2 years: An integrated mechanistic analysis of multiple phase	Blood. 2017;130:4318

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
I and II studies					
50.	Harkins 2019	Metodyka	Analiza efektywności kosztowej	Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia	Cancer Journal. 2019;25:418-427
51.	Lew 2016a	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników uzyskanych dla pacjentów z 1 ośrodka, biorących udział w badaniach do VEN i VEN+RTX	Clinicopathological features and outcomes of progression for chronic lymphocytic leukaemia (CLL) treated with the BCL2 inhibitor venetoclax.	Blood. 2016;128(22):3223
52.	Lew 2020	Metodyka	Analiza zbiorcza dla pacjentów z jednego ośrodka stosujących VEN+RTX lub VEN w ramach dotychczas opublikowanych badań klinicznych (MURANO, Jones 2016, Stilgenbauer 2016)	Undetectable peripheral blood MRD should be the goal of venetoclax in CLL, but attainment plateaus after 24 months	Blood Adv. 2020;4(1):165-173.
53.	Ma 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim results of a phase 1b study	Journal of Clinical Oncology. 2014;32:7013
54.	Ma 2015	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę).	Deep and durable responses following venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results from a phase 1B study	Blood. 2015;126:830
55.	Roberts 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Interim results of a phase 1B study	Haematologica. 2014;99:249
56.	Roberts 2014	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Determination of recommended phase 2 dose of ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed / refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Blood. 2014;124(21):325
57.	Roberts 2015	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) combined with rituximab induces deep responses in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Haematologica. 2015;100:154
58.	Roberts 2016	Metodyka	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Impact of adding rituximab to venetoclax on the rate, quality, and duration of response in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukaemia: a cross-study multivariable analysis	Haematologica. 2016;101:51-52
59.	Roberts 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza wyników badań dla VEN i VEN+RTX	Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Blood. 2016;128:3230
60.	Seymour 2017	Metodyka	Badanie ustalające dawkę	Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study	Lancet Oncol. 2017;18(2):230-240
61.	Soumerai 2019	Metodyka	Badanie mające na celu opracowanie modelu progностycznego dla pacjentów z oporną/nawrotową PBL w oparciu o uprzednio opublikowane badania RCT	Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations	Lancet Haematol. 2019;6(7):e366-e374

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
62.	Tam 2015	Metodyka	Analiza pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznych VEN pochodzących z jednego ośrodka – dane łączne dla pacjentów otrzymujących VEN w monoterapii oraz VEN + RTX	Favorable patient survival after failure of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) therapy for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Blood. 2015;126:2939
63.	Al Hadidi 2019	Populacja	Populacja mieszana pod względem linii leczenia (analiza zbiorcza dla badań MURANO i CLL-14)	Safety analysis of two randomized controlled studies of venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia	Blood. 2019;134(Suppl1):5472
64.	Eyre 2020	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia	Br J Haematol. 2020;188(6):918-923
65.	Li 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem schorzenia i linii leczenia (VEN + RTX, VEN)	Efficacy and safety of Bcl-2 inhibitor venetoclax in hematological malignancy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Frontiers in Pharmacology. 2019;10:697
66.	Mato 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States	Haematologica. 2018;103(9):1511-1517
67.	Mato 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	Treatment sequences and outcomes of patients with CLL treated with venetoclax and other novel agents post introduction of novel therapies	Blood. 2019;134(Supplement 1):1756
68.	Nabhan 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	Management, adverse events, and outcomes of 282 CLL patients (PTS) treated with venetoclax (VEN) in the real world	HemaSphere. 2018;2:122-123
69.	Nabhan 2018	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	Management and outcomes of 222 CLL patients (pts) treated with venetoclax (VEN) in the real world	Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):7529
70.	Roeker 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii (VEN + RTX, VEN)	Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice	Clin Cancer Res. 2019;25(14):4264-4270.
71.	Shadman 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii	Relapsed or refractory CLL after CD19-specific CAR-T therapy: Treatment patterns and clinical outcomes	Blood. 2019;134(Supplement_1):4294
72.	Shadman 2019	Populacja	Mieszana populacja pod względem stosowanej terapii	Treatment discontinuation patterns for patients with CLL in the real-world settings: Results from a multi-center study	Blood. 2019;134(Supplement 1):3048
73.	Zinzani 2018	Populacja	Pacjenci z chłoniakiem grudkowym	Efficacy and safety of venetoclax (Ven) + Rituximab (R) or Ven + Bendamustine (B) + R Randomized Versus B + R in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL): final Analysis of Phase II CONTRALTO Study	Blood. 2018;132(Supplement 1):1614
74.	Agarwal 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (wyniki dla farmakokinetyki)	Pharmacokinetics of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 murano	Clinical Pharmacology in Drug Development.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
				study.	2018;7:9-11
75.	Mato 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Prognostic Testing and Treatment Patterns in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Targeted Therapies: Results From the informCLL Registry	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:174-183.e3
76.	Nabhan 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Comparison of costs and health care resource utilization (HRU) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with venetoclax (VEN) or chemotherapy (CT)/chemoimmunotherapy (CIT)	Blood. 2018;132(supplement 1):4758
77.	NCT02950051 2016	Punkty końcowe	Brak wyników	Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/nct02950051
78.	Wierda 2014	Punkty końcowe	Brak wyników	A phase 2 open-label study of the efficacy of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) harboring 17p deletion	J Clin Oncol. 2014;32(5s):TPS7121
79.	Wierda 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Minimal residual disease provides treatment focus for next chronic lymphocytic leukemia advances	J Clin Oncol. 2016;34(31):3722-3723
80.	Al-Sawaf 2019	Typ publikacji	Opis serii przypadków (n = 4)	Venetoclax plus rituximab or obinutuzumab after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia	Haematologica. 2019;104(5):e224-e226
81.	Anderson 2016	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Safety, efficacy and immune effects of venetoclax 400 mg daily in patients (PTS) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Haematologica. 2016;101:228
82.	Boddy 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Frontline Therapy of CLL: Evolving Treatment Paradigm.	Curr Hematol Malig Rep. 2018;13(2):69-77
83.	Borg 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax: A Novel Treatment for Patients With del(17p) Chronic Lymphocytic Leukemia	J Adv Pract Oncol. 2017;8(6):647-652
84.	Bosch 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax after idelalisib: relevant progress for CLL	Blood. 2018;131(15):1632-1633
85.	Bose 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia	F1000Research. 2017;6:1924
86.	Brander 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation in deep responders with venetoclax and rituximab	Blood. 2018;132(Suppl1):183
87.	Brander 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Seymour 2017 (badanie ustalające dawkę)	Durability of responses on continuous therapy and following drug cessation with venetoclax and rituximab: Long-term follow-up analysis of a phase 1b study in patients with relapsed CLL	Blood. 2019;134(Supplement_1):3036
88.	Brower 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Venetoclax targets BCL2 in chronic lymphocytic leukaemia	The Lancet Oncology. 2016;17(1):e11.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
89.	Brumbaugh 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Venetoclax: Management and Care for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Clin J Oncol Nurs. 2017;21(5):604-610
90.	Burger J.A. 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Targeted agents for the frontline management of chronic lymphocytic leukemia.	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:7-12
91.	Cang 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development	Journal of Hematology & Oncology. 2015;8(1):129
92.	Chonghaile 2018	Typ publikacji	Streszczenie wyników badania MURANO	Fighting leukemia with "duel"-targeted therapy	Science Translational Medicine. 2018;10(435):eaat3887
93.	Crombie 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Venetoclax for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia	Future Oncol. 2017 Jun;13(14):1223-1232
94.	Cuneo 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Management of CLL in the elderly	Annals of Oncology. 2017;28:200-204
95.	D'Rozario 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	Update on the role of venetoclax and rituximab in the treatment of relapsed or refractory CLL	Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719844697
96.	Eyre 2020	Typ publikacji	List do wydawcy	Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia	Haematologica. 2020 Feb 20;haematol.2019.241539
97.	Fegan 2019	Typ publikacji	Komentarz	Is venetoclax a new wonder drug in CLL?	Br J Haematol. 2019;185(4):643-646
98.	Hallek 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	How to approach CLL in clinical practice	Hematological Oncology. 2019;37:38-42
99.	Howard 2016	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nie uwzględniający wyników badania MURANO (nieaktualny)	Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review	Ann Hematol. 2016;95(4):563-73.
100.	Hus 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, mający na celu ocenę skuteczności terapii biologicznych w leczeniu PBL	The up-to-date role of biologics for the treatment of chronic lymphocytic leukemia	Expert Opin Biol Ther. 2020;3:1-14
101.	Innocenti 2019	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania Innocenti 2020 (badanie RWD dla VEN w monoterapii u pacjentów post-BCRi)	Efficacy of BCL2 inhibitor in CLL patients who progressed after B-cell receptor inhibitors: A retrospective multicenter Italian experience	Haematologica. 2019;104:104-105
102.	Ioannou 2018	Typ publikacji	Komentarz	Combination targeted therapy in chronic lymphocytic leukaemia – can pre-clinical studies translate to the clinic?	British Journal of Haematology. 2018;182:315-316
103.	Iskierka-	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nie uwzględniający	Investigational treatments for chronic lymphocytic leukemia: a focus on	Expert Opin Investig

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
	Jażdżewska 2020		ocenianej interwencji	phase 1 and 2 clinical trials	Drugs. 2020; doi: 10.1080/13543784.2020.1770225.
104.	Jain 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	BCR inhibitor failure in CLL: an unmet need	Blood 128(18):2193–2194
105.	Jain 2019	Typ publikacji	Wywiad	Optimizing drug dosing for the treatment of chronic lymphocytic Leukemia	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2019;17:330-331
106.	Jamroziak 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Current treatment of chronic lymphocytic leukemia	Curr Treat Options Oncol 18(1):5
107.	Kahl 2018	Typ publikacji	List od wydawcy	The fast-changing world of CLL	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2018;16:396
108.	Kallam 2018	Typ publikacji	Komentarz	Venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia: a possible cure?	Lancet Oncol. 2018;19(9):1143-1144.
109.	Killock 2018	Typ publikacji	Streszczenie wyników badania MURANO	Venetoclax-rituximab holds substantial promise in CLL	Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jun;15(6):344-345.
110.	King 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne nie uwzględniające badania MURANO	Venetoclax: a first-in-class oral Bcl-2 inhibitor for the management of lymphoid malignancies	Ann Pharmacother. 2017 May;51(5):410-416.
111.	Lampson 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	The development and current use of Bcl-2 inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia	Curr Hematol Malig Rep. 2017; 12(1):11-19
112.	Lee 2019	Typ publikacji	Protokół do przeglądu systematycznego dla terapii podtrzymujących w CLL	Maintenance therapy for chronic lymphocytic leukaemia	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(11):CD013474
113.	Mahida 2018	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Evaluation of cardiovascular adverse events associated with ibrutinib, venetoclax and idelalisib used in treatment of chronic lymphocytic leukemia	Circulation. 2018;138:A11835
114.	Mauro 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia	Expert Rev Hematol. 2016; 9(12):1165–1175
115.	Mauro 2018	Typ publikacji	Komentarz	Venetoclax: a chance for patients with chronic lymphocytic leukaemia previously treated with ibrutinib	Lancet Oncol. 2018;19(1):7-8
116.	Mistry 2018	Typ publikacji	Przeegląd systematyczny dla wenetoklaksu stosowanego w monoterapii	Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	PharmacoEconomics. 2018;36:399-406
117.	Mistry 2019	Typ publikacji	Korekta do wykluczonego przeglądu systematycznego Mistry 2018	Correction to: Venetoclax for Treating Chronic Lymphocytic Leukaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Pharmacoeconomics. 2019;37(6):869

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
118.	Molica 2018	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego przeglądu systematycznego Molica 2019	The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on genetic risk: A systematic review and meta-analysis	Blood. 2018;132(Supplement 1):5568
119.	Molica 2019	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, mający na celu ocenę skuteczności terapii celowanych w zależności od czynników prognostycznych	The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis	Leuk Lymphoma. 2019 ;60(7):1644-1649
120.	Niscola 2019	Typ publikacji	Opis przypadku	Double remission of simultaneously occurring secondary AML and CLL by venetoclax monotherapy	Acta Oncol. 2019;58(6):888-890
121.	Olin 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	New pharmacotherapies in chronic lymphocytic leukemia	P and T. 2017;42:106-115
122.	O'Reilly 2018	Typ publikacji	Praca pogładowa	Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of Front-line Treatment Options, With a Focus on Elderly CLL Patients	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2018;18:249-256
123.	Robak 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia	Seminars in Oncology. 2016;43:280-290
124.	Robak 2017	Typ publikacji	Przegląd systematyczny nie uwzględniający wyników badania MURANO	Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia	Expert Opin Investig Drugs. 2017;26(11):1249-1265.
125.	Roberts 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Venetoclax in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia	Clin. Cancer Res. 2017;23(16):4527-4533
126.	Rodrigues 2017	Typ publikacji	Erratum do wytycznych	Erratum to "Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia" [Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38(4):346-357] (S1516848416300755) (10.1016/j.bjhh.2016.07.004)	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2017;39:93-94
127.	Ryan 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	BCL-2 Inhibitors, Present and Future	Cancer J. 2019;25(6):401-409
128.	Schieber 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	The expanding role of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma	Blood Lymphat Cancer. 2019;9:9-17
129.	Schneider 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	Targeted therapy in CLL: changing the treatment paradigm	Oncotarget. 2019;10(40):4002-4003
130.	Scott 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	Venetoclax: A Review in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Target Oncol. 2019;14(5):493-504
131.	Seymour 2014	Typ publikacji	Opinia eksperta	ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia	Clin Adv Hematol Oncol. 2014;12(10):698-700
132.	Seymour 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Effective mitigation of tumor lysis syndrome with gradual venetoclax dose ramp, prophylaxis, and monitoring in patients with chronic lymphocytic	Annals of Hematology. 2014;95(8):1361-1362.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
				leukemia	
133.	Seymour 2019	Typ publ kacji	Wywiad	Venetoclax, the first BCL-2 inh bitor for use in patients with chronic lymphocytic leukemia	Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(8):440-443
134.	Shustik 2017	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia	Ann Hematol. 2017;96(7):1185-1196
135.	Starr 2016	Typ publ kacji	Opinia eksperta	Venetoclax shows strong activity in CLL	Am Health Drug Benefits. 2016;9(Spec Issue):21
136.	Stirrups 2018	Typ publ kacji	Streszczenie wyn ków badania MURANO	Venetoclax plus rituximab for chronic lymphocytic leukaemia	Lancet Oncol. 2018;19(5):e233
137.	Sutton L.-A. 2019	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Mechanisms of resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia	HemaSphere. 2019;3:40-43
138.	Tausch 2019	Typ publ kacji	Opis przypadku	Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia	Haematologica. 2019;104(9):e434-e437
139.	Thompson 2018	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents: A Review	JAMA Oncol. 2018;4(3):394-400
140.	Wanner 2018	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Chronic lymphocytic leukemia at ASH 2017	Memo. 2018;11(2):105-108.
141.	Wendtner 2019	Typ publ kacji	Komentarz	Refining chemotherapy for chronic lymphocytic leukaemia with targeted drugs	The Lancet Haematology. 2019;6:e389-e390
142.	Wierda 2019	Typ publ kacji	Wywiad	Does FCR have the potential to cure a subgroup of patients with chronic lymphocytic leukemia?	Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(4):214-216.
143.	Woyach 2020	Typ publ kacji	Praca poglądowa	Making clinical trials work for older patients with chronic lymphocytic leukemia	Journal of Geriatric Oncology. 2020;11:17-18
144.	Zaman 2016	Typ publ kacji	Odpowiedź do redakcji	New agents to treat chronic lymphocytic Leukemia	New England Journal of Medicine. 2016;374:2185
145.	Strati 2017	Typ publikacji.	Komentarz	Treatment for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: an ongoing challenge	The Lancet Haematology. 2017;4:e97-e98

Tabela 67.
Badania wykluczone w ramach przeszukania dla badań RCT dla IBR

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Burger 2017	Komparator	Brak ocenianego komparatora	Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab (IB+R) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Blood. 2017;130:
2.	Byrd 2019	Komparator	Brak ocenianego komparatora (badanie dla VEN w monoterapii)	Durability of response to venetoclax (VEN) in patients with CLL relapsed/refractory to ibrutinib and/or idelalisib	British Journal of Haematology. 2019;185:83-84
3.	Chavez 2019	Komparator	Niezgodny komparator (ibrutinib w skojarzeniu z pembrolizumabem)	A phase II trial of ibrutinib and PD-1 blockade in asymptomatic high risk chronic lymphocytic leukemia to improve immune function	Blood. 2019;134:
4.	Daivdas 2018	Komparator	Analiza zbiorcza dotycząca bezpieczeństwa umbralisibu	Long term integrated safety analysis of umbralisib (TGR-1202), a PI3K-delta/CK1-epsilon inhibitor with a differentiated safety profile, in patients with relapsed/ refractory lymphoid malignancies	Hemasphere. 2018;2:176-
5.	Mato 2016	Komparator	Brak ocenianego komparatora	Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in CLL: results from a large multi-center study of 683 US-patients	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016.. 2016;128:
6.	Niemann 2018	Komparator	Niezgodny komparator (IBR+VEN)	Safety analysis of venetoclax and ibrutinib for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): first interim analysis from the phase II vision HO141 trial	Hemasphere. 2018;2:125-
7.	Porter 2016	Komparator	Niezgodny komparator (CAR-T)	Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL	Journal of clinical oncology. 2016;34:
8.	Ahn 2018	Metodyka	Badanie nRCT	Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study	Blood. 2018;131:2357-2366
9.	Barriento 2018	Metodyka	Badanie kinetyki limfocytozy u pacjentów z PBL leczonych IBR w monoterapii	Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib.	Leuk Lymphoma. 2018 Oct 2:1-6.
10.	Barrientos 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza (RESONATE, RESONATE-2)	Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib	Leukemia and Lymphoma. 2019;60:1000-1005
11.	Coutre 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Integrated and long-term safety analysis of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL)	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. 2016;128:
12.	Coutré 2017	Metodyka	Porównanie terapii IBR u pacjentów z uprzednio leczonych vs nieleczonych.	Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Clinical Cancer Research. 2017;23:1149-1155

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
13.	Doubek 2016	Metodyka	Porównanie skuteczności klinicznej IBR ze skutecznością w praktyce.	Single-agent ibrutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): An adjusted comparison of resonate™ with the cclear database	Haematologica. 2016;101:230-231
14.	Hillmen 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials	Indian journal of hematology and blood transfusion. Conference: 57th annual conference of indian society of hematology and blood transfusion, ISHBT 2016. India. 2016;32:S435
15.	Jones 2016	Metodyka	Analiza zbiorcza	Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutinib: a cross-study analysis of treatment outcomes	Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark. 2016;101:150
16.	Jones 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials	British Journal of Haematology. 2018;182:504-512
17.	Kipps 2017	Metodyka	Analiza czynników ryzyka.	Integrated analysis: Outcomes of ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) with high-risk prognostic factors	Hematological Oncology. 2017;35:109-111
18.	Kipps 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza	Unmutated IGHV is not an adverse predictor of outcome to therapy with brutin b in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Cancer Research. 2017;77:
19.	Mato 2018	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Treatment patterns and outcomes of patients with cll treated with chemoimmuno-and novel agent-based therapy: a multicenter study	Blood. 2018;132:
20.	O'Brien 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience	Blood. 2018;131:1910-1919
21.	O'Brien 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Prognostic factors for complete response to brutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia: A pooled analysis of 2 clinical trials	JAMA Oncology. 2018;4:712-716
22.	Rawstron 2018	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Ibrutinib and obinutuzumab in CLL: Improved MRD response rates with substantially enhanced MRD depletion for patients with >1 year prior ibrutinib exposure	Blood. 2018;132:
23.	Salles 2016	Metodyka	Porównanie skuteczności klinicznej IBR ze skutecznością w praktyce.	Single-agent ibrutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) and treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of RESONATE™ and RESONATE-2™ with the French lyon-sud database	Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. 2016;128:
24.	Salles 2019	Metodyka	Zestawienie wyn ków badania RESONATE i RESONATE-2 z wynikami pochodzącymi z czeczywistej praktyki klinicznej	Single-agent ibrutin b in RESONATE-2â,c and RESONATEâ,c versus treatments in the real-world PHEDRA databases for patients with chronic lymphocytic leukemia	Annals of hematology. 2019;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
25.	Shadman 2020	Metodyka	Badanie nierandomizowane	Clinical Outcomes of CLL Patients with Relapsed or Refractory Disease after CD19-Specific CAR-T Therapy	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2020;26:S112-S113
26.	Smet 2017	Metodyka	Analiza kosztów.	Cost-effectiveness of ibrutinib as frontline treatment for adult patients with chronic lymphocytic leukemia in Belgium	Value in Health. 2017;20:A108
27.	Sorensen 2017	Metodyka	Przegląd systematyczny.	Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia.	Clin Ther. 2017 Jan;39(1):178-189.e5.
28.	Swarup 2019	Metodyka	Analiza zbiorcza (RESONATE, HELIOS, Huang 2017)	Efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: A combined analysis of three phase III randomized controlled trials	Blood. 2019;134:
29.	Tam 2017	Metodyka	Analiza zbiorcza	Effect of single-agent ibrutinib on tumor debulking and reductions in tumor lysis syndrome (TLS) risk in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Hematological Oncology. 2017;35:233-234
30.	Welten 2016	Metodyka	Analiza kosztów.	Cost-effectiveness of ibrutinib in adult patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands	Value in Health. 2016;19:A737
31.	EUCTR2012-003967-23-IT 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003967-23-IT . 2013;:
32.	EUCTR2013-003211-22-DE 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	A clinical study to compare the effect of Ibrutinib or placebo on prolongation of event free survival in patients with early stage Binet A CLL with a high risk for disease progression defined by various clinical and laboratory risk factors	http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003211-22-DE . 2014;:
33.	Greil 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio leczeni VEN+RTX w badaniu MURANO (analiza post-hoc dla 8 pacjentów, którzy otrzymali IBR w ramach kolejnej linii leczenia)	Efficacy and safety of ibrutinib (IBR) after venetoclax (VEN) treatment in IBR-Naive patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): follow-up of patients from the MURANO study	Blood. 2018;132:
34.	Kumar 2018	Populacja	Pacjenci z chłoniakiem T-komórkowym	Pilot trial of ibrutinib in patients with relapsed or refractory T-cell lymphoma	Blood Advances. 2018;2:871-876
35.	Langerbeins 2019	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Ibrutinib versus placebo in patients with asymptomatic, treatment-naive early stage CLL: primary endpoint results of the phase 3 double-blind randomized CLL12 trial	Hematological oncology. 2019;37:38-40
36.	NCT01722487 2012	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni	Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01722487 . 2012;:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pelen tytuł	Publikacje
37.	EUCTR2014-005530-64-BE 2015	Punkty końcowe	Brak wyników	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-BE . 2015;:
38.	EUCTR2018-001366-42-FR 2018	Punkty końcowe	Brak wyników	A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR . 2018;:
39.	Byrd 2019	Typ publikacji	Komentarz	Targeting CD20 takes the backseat in CLL.	Blood. 2019 Mar 7;133(10):1003-1004. doi: 10.1182/blood-2019-01-892695.
40.	Coutre 2018	Typ publikacji	List do redakcji	Survival adjusting for crossover: Phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Haematologica. 2018;103:e249-e251
41.	Hillmen 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Alpine: phase 3 trial of zanubrutinib (BGB-3111) vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Blood. 2019;134:
42.	Hillmen 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	ALPINE: phase III zanubrutinib (BGB-3111) versus ibrutinib in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	Journal of clinical oncology. 2019;37:
43.	O'Brien 2016	Typ publikacji	Wywiad	Considerations in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia	Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016;14:970-973
44.	Sharman 2017	Typ publikacji	Badanie opublikowane w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Ublituximab and ibrutinib for previously treated genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia: results of the GENUINE phase 3 study	Journal of clinical oncology. 2017;35:

Aneks D. Dodatkowe dane do analizy skuteczności i bezpieczeństwa

D.1. Dodatkowe dane do porównania bezpośredniego

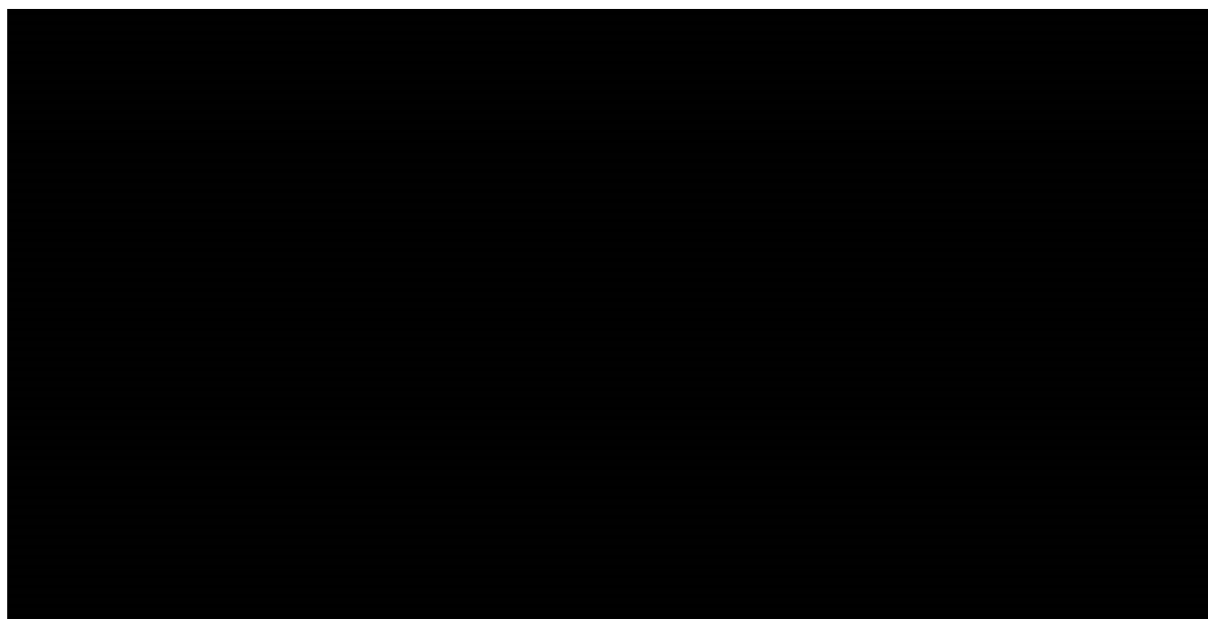
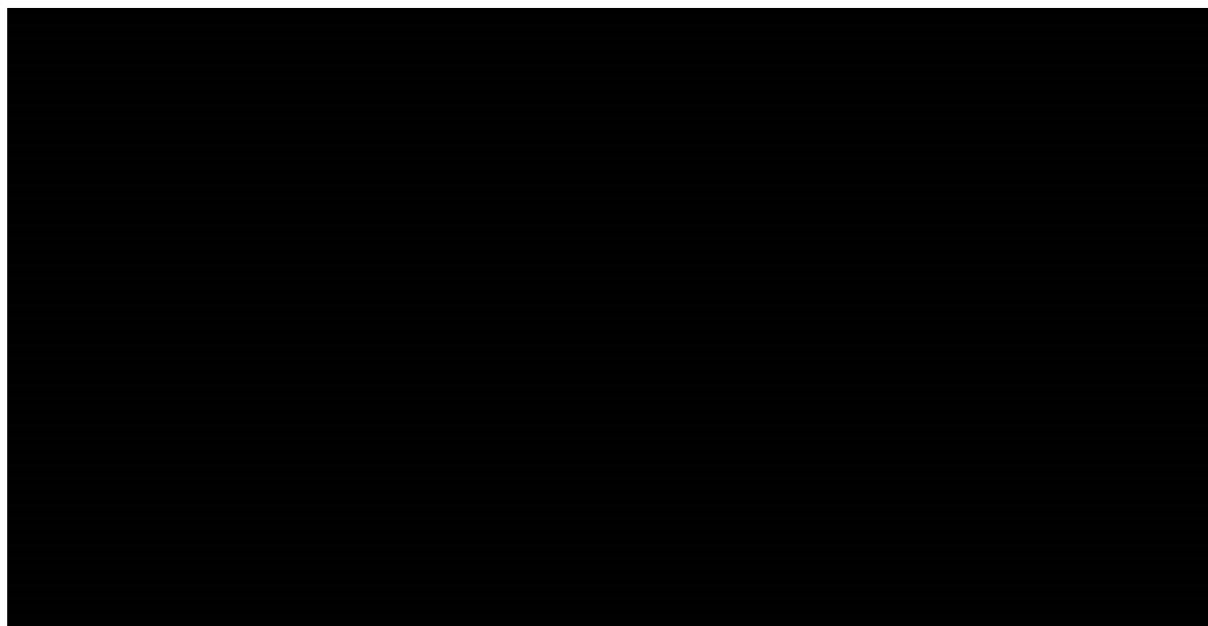




Tabela 68.
Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem VEN w badaniu MURANO (analiza cząstkowa II)

Punkt końcowy	VEN + RTX [Okres leczenia terapią skojarzoną]	VEN [Okres leczenia monoterapią]
	n/N (%)	n/N (%)
AE ogółem	192/194 (99)	151/171 (88)
AE 3 lub 4 stopnia	145/194 (75)	59/171 (35) ^a
AE prowadzące do zaprzestania terapii VEN	15/194 (8)	17/171 (10)
AE prowadzące do redukcji dawki	24/194 (12)	7/171 (4)
AE prowadzące do przerw w dawkowaniu (AE leading to dose interruption)	125/194 (64)	44/171 (26)
Zgony z powodu AE	8/194 (4)	7/171 (4)

OKRES OBSERWACJI: Analiza II: mediana 36,0 mies.

a) Do najczęściej występujących AE 3 lub 4 stopnia należą: neutropenia, anemia, trombocytopenia oraz zakażenia. Wyniki analizy klinicznej dla komparatorów (IBR, FCR, VEN)

D.2. Wyniki analizy klinicznej w badaniach dla IBR

D.2.1. Przeżycie wolne od progresji

Tabela 69.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniach dla IBR w ocenie badacza [populacja ogólna]

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]			
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
IBR	Huang 2017	17,8	106	NR [bd]	81,2 [bd]*	64,7 [bd] ^{aa}	-	-
	do 3,7 lat	106	NR [NR; NR]	-	-	-	-	
	RESONATE	19	195	NR [bd]	84 [bd]	74 [bd]	-	-
IBR	RESONATE	44	195	NR [bd]	-	-	59 [bd]	-
		65,3	195	44,1 [38,5; 56,2]	84,1 [bd]*	74,0 [bd]*	59,1 [bd]*	46,7 [bd]*

*Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

a) Dane dla 23 mies.

Tabela 70.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza w subpopulacjach w badaniach dla IBR

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]			
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
Pacjenci z del17p								
IBR	RESONATE	19	63	NR [bd]	79 [bd]	-	-	-
		44	63	40,1 [bd]	-	-	53 [bd]	-
		65,3	63	40,6 [25,4; 44,6]	80,6 [bd]*	71,8 [bd]*	55,9 [bd]*	37,6 [bd]*
Pacjenci z mTP53								
IBR	RESONATE	19	79	NR [bd]	77 [bd]	-	-	-
		44	79	40,7 [bd]	-	-	-	-
		65,3	79	40,7 [25,4; 44,6]	77,6 [bd]*	67,4 [bd]*	53,7 [bd]*	40,2 [bd]*

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	PFS [mies.] [CI 95%]		PFS (%) [CI 95%]			
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
Pacjenci z del17p i/lub mTP53								
IBR	RESONATE	19	104	NR [bd]	-	-	-	-
		65,3	104	40,6 [27,5; 44,1]	80,9 [bd]*	69,5 [bd]*	54,7 [bd]*	37,6 [bd]*

*Dane odczytane z krzywej Kaplana-Maiera.

D.2.2. Przeżycie całkowite

Tabela 71.
Przeżycie całkowite (OS) w badaniach dla IBR [populacja ogólna]

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]			
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
IBR	Huang 2017	17,8	106	NR [bd]	87,9 [bd]*	79,8 [68,9; 87,2]	-	-
		do 3,7 lat	106	NR [NR; NR]	-	-	-	-
	RESONATE	19	195	NR [bd]	-	-	-	-
		44	195	NR [bd]	-	-	74 [bd]	-
		65,3	195	67,7 [61,0; NR]]	89,1 [bd]*	82,2 [bd]*	72,2 [bd]*	62,4 [bd]*

*Dane odczytane z krzywych Kaplana-Maiera.

Tabela 72.
Przeżycie całkowite (OS) w podgrupach w badaniach dla IBR

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	OS [mies.] [CI 95%]		OS (%) [CI 95%]			
			N	Mediana	12-mies.	24-mies.	36-mies.	48-mies.
Pacjenci z del17p								
IBR	RESONATE	65,3	63	61,8 [38,7; NR]	-	-	-	-
Pacjenci z del17p i/lub mTP53								
IBR	RESONATE	19	86	NR [bd]	-	-	-	-

D.2.3. Odpowiedź na leczenie

Tabela 73.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniach dla komparatorów

Terapia	Badanie	Mediana OB [mies.]	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR + CRi	PR + nPR
Ocena badacza					
IBR	Burger 2019	35,8	73/89 (82)	18/89 (20)	55/89 (62)
	Huang 2017	17,8	57/106 (54)	4/106 (4)	53/106 (50)
		do 3,7 lat		66/106 (62)	-
	RESONATE	44	170/195 (87)	18/195 (9)	152/195 (78)
		65,3	171/195 (88)	21/195 (11)	150/195 (77)
	Wynik uśredniony ^a :		301/390 (77)	43/390 (11)	258/390 (66)

a) Uwzględniono wyniki z najdłuższych okresów obserwacji, dla których dostępny był komplet danych dla odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR).

Tabela 74.
Odpowiedź na leczenie (ORR) w subpopulacjach w badaniach dla IBR w ocenie badacza

Badanie	Terapia	Mediana OB [mies.]	Odpowiedź na leczenie [n/N (%)]		
			ORR	CR + CRi	PR + nPR
Pacjenci z del17p					
IBR	RESONATE	19	56/63 (89)	-	-
Pacjenci z mTP53					
IBR	RESONATE	19	72/79 (91)	-	-

a) Okres leczenia IBR wynosił 16 mies.

D.2.4. Jakość życia

Tabela 75.
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem *baseline* w badaniu RESONATE

Domena	OB [mies.]	IBR (RESONATE)	
		N	Średnia (SD)
Domeny funkcjonalne			
Funkcjonowanie fizyczne	5,5	118	6,4 (18,0)
Pełnienie ról społecznych	5,5	118	4,0 (28,2)
Funkcjonowanie emocjonalne	5,5	118	2,4 (19,4)
Funkcjonowanie poznawcze	5,5	118	0,6 (16,2)
Funkcjonowanie społeczne	5,5	118	7,5 (25,4)
Ogólna jakość życia			
Ogólny stan zdrowia	5,5	118	9,0 (24,1)

Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

D.2.5. Bezpieczeństwo

Tabela 76.
Bezpieczeństwo ogólne w badaniach dla IBR

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
AE			
AE ogółem	Huang 2017	17,8	103/104 (99)
AE związane z leczeniem	Huang 2017	17,8	95/104 (91)
Zaprzestanie terapii			
Zaprzestanie terapii z powodu AE	Huang 2017	17,8	13/104 (13)
		19	13/195 (7)
	RESONATE	44	23/195 (12)
		65,3	32/195 (16)
Redukcja dawki			
Redukcja dawki z powodu AE	RESONATE	65,3	34/195 (17)
SAE			
SAE ogółem	Huang 2017	17,8	45/104 (43)
	RESONATE	65,3	141/195 (72)

Punkt końcowy	Badanie	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
SAE związane z leczeniem	Huang 2017	17,8	25/104 (24)
Zgony			
Zgony ogółem	RESONATE	65,3	85/195 (44)
Zgony z powodu AE	Huang 2017	17,8	9/104 (9)
	RESONATE	65,3	24/195 (12)

Tabela 77.
AE szczegółowe w badaniu Huang 2017 (IBR)

AE szczegółowe	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
Bez względu na stopień^a		
Biegunka	17,8	35/104 (34)
Zmniejszenie liczby PLT	17,8	31/104 (30)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	17,8	28/104 (27)
Kaszel	17,8	26/104 (25)
Gorączka	17,8	25/104 (24)
Neutropenia	17,8	24/104 (23)
Wysypka	17,8	24/104 (23)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	17,8	23/104 (22)
Infekcja płuc	17,8	21/104 (20)
Zmęczenie	17,8	20/104 (19)
Trombocytopenia	17,8	17/104 (16)
Anemia	17,8	16/104 (15)
Zmniejszenie poziomu hemoglobiny	17,8	15/104 (14)
Zapalenie nosogardzieli	17,8	15/104 (14)
Nudności	17,8	15/104 (14)
Zaparcia	17,8	13/104 (13)
Zwiększenie liczby limfocytów	17,8	13/104 (13)
Leukocytoza	17,8	12/104 (12)
Owrzodzenie jamy ustnej	17,8	12/104 (12)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	17,8	11/104 (11)
Zmniejszanie liczby leukocytów	17,8	6/104 (6)
Dreszcze	17,8	1/104 (1)
≥3 stopnia^a		
Biegunka	17,8	4/104 (4)
Zmniejszenie liczby PLT	17,8	8/104 (8)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	17,8	19/104 (18)
Kaszel	17,8	1/104 (1)
Gorączka	17,8	1/104 (1)
Neutropenia	17,8	17/104 (16)
Wysypka	17,8	0/104 (0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	17,8	7/104 (7)
Zapalenie płuc	17,8	17/104 (16)

AE szczegółowe	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
Zmęczenie	17,8	0/104 (0)
Trombocytopenia	17,8	5/104 (5)
Anemia	17,8	2/104 (2)
Zmniejszenie poziomu hemoglobiny	17,8	0/104 (0)
Zapalenie nosogardzieli	17,8	0/104 (0)
Nudności	17,8	0/104 (0)
Zaparcia	17,8	0/104 (0)
Zwiększenie liczby limfocytów	17,8	11/104 (11)
Leukocytoza	17,8	12/104 (12)
Owzrodenie jamy ustnej	17,8	0/104 (0)
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	17,8	0/104 (0)
Zmniejszanie liczby leukocytów	17,8	2/104 (2)
Dreszcze	17,8	0/104 (0)
Pozostałe AE		
Krwawienia ^b	17,8	30/104 (29)
Infekcje	17,8	71/104 (68)
Migotanie przedsionków	17,8	6/104 (6)
Nadciśnienie	17,8	6/104 (6)
Choroby oczu	17,8	8/104 (8)
Gorączka neutropeniczna 3 lub 4 stopnia	17,8	3/104 (3)
Nadciśnienie 3 lub 4 stopnia	17,8	2/104 (2)
Cytopenie	17,8	78/104 (75)

a) Raportowano AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jakiegokolwiek z grup (IBR, RTX).

b) W grupie IBR 3 pacjentów doświadczyło krwawienia, które zostało uznane przez badaczy za ciężkie

Tabela 78.
AE szczegółowe w badaniu RESONATE (IBR)

AE szczegółowe	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
AE bez względu na stopień nasilenia		
Biegunka	19	105/195 (54)
Zmęczenie	19	67/195 (34)
Nudności	19	61/195 (31)
Gorączka	19	58/195 (30)
Kaszel	19	51/195 (26)
Neutropenia	19	50/195 (26)
Anemia	19	49/195 (25)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19	49/195 (25)
Obrzęk obwodowy	19	38/195 (19)
Zapalenie zatok	19	37/195 (19)
Ból stawów	19	36/195 (18)
Skurcze mięśni	19	36/195 (18)
Zaparcia	19	35/195 (18)
Ból głowy	19	33/195 (17)
Zapalenie płuc	19	33/195 (17)

AE szczegółowe	Mediana OB [mies.]	n/N (%)
Trombocytopenia	19	33/195 (17)
Wymioty	19	33/195 (17)
AE st. 3 lub 4.		
Biegunka	19	9/195 (5)
Zmęczenie	19	7/195 (4)
Nudności	19	3/195 (2)
Gorączka	19	3/195 (2)
Kaszel	19	1/195 (<1)
Neutropenia	19	38/195 (19)
Anemia	19	12/195 (6)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19	1/195 (1)
Obrzęk obwodowy	19	0/195 (0)
Zapalenie zatok	19	1/195 (1)
Ból stawów	19	3/195 (2)
Skurcze mięśni	19	1/195 (<1)
Zaparcia	19	0/195 (0)
Ból głowy	19	3/195 (2)
Zapalenie płuc	19	20/195 (10)
Trombocytopenia	19	11/195 (6)
Wymioty	19	0/195 (0)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 81.
Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Ogólna / Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	MURANO	
	RESONATE ^a	Suma odpowiedzi całkowitej (CR / CRi) oraz odpowiedzi częściowej (nPR / PR) wg kryteriów IWCLL 2008 lub zmodyfikowanych kryteriów IWCLL 2008.
	Burger 2019 ^a	
	Huang 2017 ^a	
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	MURANO	Odpowiedź całkowita definiowana jest jako obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów po ≥ 2 mies. od zakończenia terapii: <ul style="list-style-type: none"> • liczba limfocytów $<4 \times 10^9/l$ • limfocyty w szpiku kostnym $<30\%$ utkania, nietworzące grudek • brak znaczącej limfadenopatii (np. węzły chłonne $>1,5$ cm średnicy) • brak splenomegalii lub hepatomegalii
	RESONATE	<ul style="list-style-type: none"> • brak objawów podmiotowych • elementy morfotyczne i parametry krwi w ilości <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrofile: $>1,5 \times 10^9/l$ ○ PLT $>100 \times 10^9/l$ ○ Hb >110 g/l
	Huang 2017	Obecność <u>wszystkich</u> poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • brak znaczącej limfadenopatii (węzły chłonne $>1,5$ cm średnicy) • brak hepatomegalii i splenomegalii • brak objawów ogólnoustrojowych (gorączka $>38^\circ C$ utrzymująca się przez ≥ 2 tyg. niezamierzona utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu 6 mies., nocne poty trwające przez >1 mies. bez innych objawów świadczących o zakażeniu, zmęczenie utrudniające pracę lub codzienne funkcjonowanie) • neutrofile: $>1,5 \times 10^9/l$ • trombocyty: $>100 \times 10^9/l$ • hemoglobina: >110 g/l bez podawania czynników wzrostu lub transfuzji krwi w ostatnim czasie • liczba limfocytów $<4 \times 10^9/l$ • limfocyty w szpiku kostnym $<30\%$ utkania, nietworzące grudek
	Burger 2019	Kryteria odpowiedzi całkowitej w pełni zgodne z kryteriami IWCLL 2008.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	MURANO	Częściowa odpowiedź definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych kryteriów przez okres ≥ 2 mies.: <ul style="list-style-type: none"> • spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych • limfadenopatia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ • splenomegalia lub hepatomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$
	RESONATE	oraz uzyskania ≥ 1 z poniższych kryteriów bez konieczności stosowania czynników wzrostu, a w przypadku Hb również transfuzji krwi: <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile: $>1,5 \times 10^9/l$ • PLT $>100 \times 10^9/l$ lub wzrost o $>50\%$ • Hb >110 g/l lub wzrost o $>50\%$

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		Obecność wszystkich kryteriów z grupy A oraz ≥ 1 z grupy B. Grupa A: <ul style="list-style-type: none"> • spadek ilości limfocytów we krwi obwodowej o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych lub liczba limfocytów $< 4 \times 10^9/l$ • limfadenopatia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy iloczynów dla maks. 6 węzłów chłonnych lub zmniejszenie o $\geq 50\%$ najdłuższej średnicy pojedynczego węzła chłonnego lub normalizacja limfadenopatii Grupa B: <ul style="list-style-type: none"> • brak nowych zmian w węzłach chłonnych w badaniu fizykalnym w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej • splenomegalia lub hepatomegalia: zmniejszenie o $\geq 50\%$ lub ich normalizacja Grupa B: <ul style="list-style-type: none"> • neutrofile: $> 1,5 \times 10^9/l$ lub wzrost o $> 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych • trombocyty: $> 100 \times 10^9/l$ lub wzrost o $> 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych • Hb > 110 g/l lub wzrost o $> 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych.
	Burger 2019	Kryteria odpowiedzi częściowej w pełni zgodne z kryteriami odpowiedzi IWCLL 2008.
	MURANO	Choroba progresywna w trakcie lub po zakończeniu terapii definiowana jest jako obecność ≥ 1 z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • limfadenopatia • hepatomegalia lub splenomegalia: wzrost o $\geq 50\%$ lub rozpoznanie <i>de novo</i>
	RESONATE	<ul style="list-style-type: none"> • wzrost liczby limfocytów B o $\geq 50\%$ z liczbą $\geq 5000 /\mu l$ • transformacja PBL w formę agresywną (np. transformacja Richtera) • obecność cytopenii związanej z PBL (neutropenii, anemii lub trombocytopenii) lub progresja cytopenii w okresie ≥ 3 mies. od zakończenia terapii definiowana jako: spadek Hb o 20 g/l lub w poziom < 100 g/l a bo spadek PLT o $> 50\%$ lub poziom $< 100 000/\mu l$.
Progresja choroby (PD)		Obecność ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • limfadenopatia: zwiększenie o $\geq 50\%$ (przekraczające $> 1,5$ cm) lub nowe zmiany $> 1,5$ cm • hepatomegalia lub splenomegalia: zwiększenie o $\geq 50\%$ lub pojawienie się <i>de novo</i> • zwiększenie liczby limfocytów o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych • trombocyty: zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej • hemoglobina: zmniejszenie o > 20 g/l względem wartości wyjściowej • transformacja to bardziej agresywnego typu histologicznego nowotworu, np. transformacja Richtera
	Huang 2017	
	Burger 2019	Kryteria progresji zgodne z kryteriami odpowiedzi IWCLL 2008, z wyjątkiem dotyczącym braku stwierdzenia progresji u pacjentów z limfocytozą jako jedynym kryterium progresji choroby.
Stabilizacja choroby (SD)	MURANO	
	RESONATE	Brak CR/CRi lub PR/nPR u pacjenta, u którego jednocześnie nie doszło do rozwoju choroby progresywnej.
	Huang 2017	
	Burger 2019	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	MURANO	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia / randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wg kryteriów IWCLL 2008)
	RESONATE	
	Huang 2017	Czas od randomizacji do progresji (wg kryteriów IWCLL 2008) lub zgonu.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	MURANO	Czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii PBL.
Czas do następnego leczenia (TTNT)	MURANO	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia nowej nie objętej protokołem terapii PBL lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
Czas utrzymywania się odpowiedzi (DOR)	MURANO	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, (zgodnie z oceną badacza) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Przeżycie całkowite (OS)	MURANO	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
	RESONATE	
	Huang 2017	Czas od randomizacji do zgonu.
Choroba resztkowa (MRD)	MURANO	Choroba resztkowa definiowana jako obecność zmienionych nowotworowo limfocytów w liczbie >1 zmieniona nowotworowo komórka na 10 000 leukocytów. Pomiar MRD odbywał się metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z wykorzystaniem allelo-specyficznych nukleotydów (ASO-PCR) w krwi obwodowej oraz metodą cytometrii przepływowej w krwi obwodowej i szpiku kostnym.
Jakość życia		Oceniana na podstawie kwestionariusza MDASI składającego się dwóch domen: nasilenie objawów (lista 13 podstawowych objawów oraz 6 dodatkowych charakterystycznych dla PBL) i wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta w trakcie ostatnich 24 godz. (lista 6 obszarów). Oceniane są w skali od 0 do 10, gdzie niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.
	MURANO	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-CLL16 w 5 domenach (Zmęczenie, Efekty uboczne związane z leczeniem i objawy związane z chorobą, Infekcje, Działania społeczne oraz Zmartwienia związane z chorobą). Oceniane sumarycznie w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
	RESONATE	Oceniana na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w 3 domenach (ogólna jakość życia, domeny funkcjonalne i domeny objawowe) w skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie.

a) W badaniach RESONATE, Huang 2017 oraz Burger 2019 do ogólnej odpowiedzi na leczenie wliczano również pacjentów z odpowiedzią częściową z limfocytozą (PR-L, *partial response with lymphocytosis*), przy czym w niniejszej analizie klinicznej dla spójności definicji z badaniem MURANO pomijano tych pacjentów.

Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

F.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 82.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
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?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T / PT</u> / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T / PT</u> / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

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

F.2. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR II

Tabela 83.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

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

F.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Interwencja 1	Interwencja 2
Liczebność grupy		
Płeć męska (%)		
Wiek pacjentów w latach: mediana (zakres)		
Czas trwania choroby: mediana (zakres)		
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 mierzalnym węzłem chłonny >10 cm (%)		
Stan ogólny i jakość życia wg klasyfikacji ECOG (%)	0	
	1	
	2	
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai^a	0-II	
	III-IV	
Ryzyko TLS (%)	niskie	
	średnie	
	wysokie	
del17p (%)^c		
mTP53 (%)^d		
del17p i mTP53 (%)^e		
um IGHV (%)^f		
Liczba wcześniejszych terapii (%)	1	
	2	
	3	
	>3	
Układ badania		
Schemat leczenia w grupie badanej		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		
Kointerwencje		
Cross-over w przypadku progresji choroby		
Okres interwencji: mediana (zakres)		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor i rok)
Okres obserwacji [mies.]
OCENA WIARYGODNOŚCI
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)
Testowana hipoteza
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Analiza wyników
Utrata z badania (n (%))
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane
Lokalizacja badania
Sponsor badania
Parametry podlegające ocenie w badaniu
KOMENTARZ

Tabela 84.
Formularz do ekstrakcji danych dichotomicznych

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

Tabela 85.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Analiza cząstkowa Mediana OB.	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI] ^a	

F.4. Formularz do oceny korzyści klinicznej ESMO-MCBS

Tabela 86.

Formularz 2b do oceny korzyści klinicznej wg ESMO-MCBS – tłumaczenie własne

<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1</i> Formularz 2b: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS		
Nazwa badania:		
Lek badany:	Wskazanie:	
Pierwszy autor:	Rok:	Czasopismo:
Imię oceniającego:		
JEŻELI mediana OS dla standardowego leczenia jest >6 mies.		Zaznacz X, jeśli dotyczy
GRADE 3		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥3 mies.		
HR ≤ 0,65 <u>ALE</u> zysk <3 mies.		
GRADE 2		
HR ≤ 0,65 <u>ORAZ</u> zysk ≥2, <3 mies.		
GRADE 1		
HR > 0,65		
Wstępna ocena korzyści klinicznej (najwyższy uzyskany GRADE)		
3	2	1
Wcześniejsze zakończenia badania lub zamiana leczenia		
Czy protokół badania dopuszczał wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na wynik analizy cząstkowej w odniesieniu do przeżycia?		
Czy w badaniu zastosowano <i>cross-over</i> lub wcześniejsze zakończenie badania wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia?		
(Jeżeli odpowiedź na obydwa pytania brzmi „tak”, patrz odnośnik „a” poniżej)		
Toksyczność leczenia		
Czy oceniana terapia względem komparatora jest związana z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka:		
zgonu z powodu toksyczności o >2%		
niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego o >2%		
hospitalizacji z powodu toksyczności o >10%		
ciężkiej niewydolności serca o >4%		
neurotoksyczności 3. stopnia o >10%		
ciężkiej toksyczności, innej nieodwracalnej lub długotrwałej toksyczności o >2% (sprecyzuj poniżej):		
Jakość życia / ocena toksyczności stopnia 3–4		
Czy jakość życia podlegała w badaniu ocenie jako drugorzędowy punkt końcowy?		

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1
Formularz 2b: dla terapii które nie prowadzą do wyleczenia
i dla których pierwszorzędnym punktem końcowym jest PFS

Czy doszło do poprawy jakości życia ocenianej w ramach drugorzędowych punktów końcowych?

Czy występuje istotnie statystycznie mniej toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie?*

Korekty / dodatkowe punkty:

- a) Jeżeli w badaniu wykazano poprawę OS jako drugorzędowego punktu końcowego, ocenę korzyści klinicznej należy przeprowadzić z wykorzystaniem formularza 2a
- b) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli wykazano zwiększenie toksyczności leczenia względem komparatora w co najmniej jednym punkcie.
- c) Należy obniżyć punktację o 1 stopień, jeżeli zastosowanie nowej terapii prowadzi WYŁĄCZNIE do poprawy PFS (brak korzyści w odniesieniu do OS na podstawie dojrzałych danych oraz w odniesieniu do poprawy jakości życia)
- d) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do poprawy jakości życia i/lub zmniejszenia toksyczności stopnia 3-4 wpływających na codzienne samopoczucie.
- e) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli doszło do wcześniejszego skrzyżowania ramion badania z uwagi na wcześniejsze zakończenie lub zamianę leczenia, wynikające z wykazania w analizie cząstkowej korzyści w odniesieniu do przeżycia
- f) Należy przyznać dodatkowy punkt, jeżeli jest obserwowane długoterminowe wypłaszczenie (*plateau*) krzywej przeżycia wolnego od progresji oraz $\geq 10\%$ różnica na korzyść nowej terapii w 12-mies. PFS

Finalna ocena korzyści klinicznej

4	3	2	1

* Nie dotyczy łysienia i mielosupresji. Dotyczy toksyczności takiej jak: przewlekłe mdłości, biegunka, zmęczenie itp.