

**AESTIMO**

# Analiza Kliniczna

## Calquence<sup>®</sup> (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wersja 1.35  
Kraków 2021

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[Redacted].

Wersja 1.35 – ostatnia aktualizacja dnia 22 lipca 2021 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie .....	16
ANALIZA KLINICZNA .....	32
1 Cel opracowania.....	33
2 Metodyka .....	33
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	34
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	34
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	35
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	38
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	40
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	40
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	40
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	41
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	41
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	41
2.5 Analiza statystyczna.....	41
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	44
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	48
5 Akalabrutynib versus obinutuzumab+chlorambucyl u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	51
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	51
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	58
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	58
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	62
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>ELEVATE-TN</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	67
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	71
5.4 Skuteczność kliniczna.....	76
5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS) .....	78
5.4.1.1 PFS w ocenie badaczy .....	81

5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	82
5.4.3	Odpowiedź na leczenie .....	83
5.4.3.1	Ocena odpowiedzi klinicznej przez badaczy .....	86
5.4.4	Minimalna choroba resztkowa (MRD).....	87
5.4.5	Trwała poprawa hematologiczna .....	88
5.4.6	Czas do następnego leczenia (TTNT) .....	89
5.4.7	PROs .....	89
5.5	Bezpieczeństwo .....	91
5.5.1	Jakiegokolwiek AEs .....	91
5.5.1.1	Poszczególne AEs .....	91
5.5.1.2	AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania .....	97
5.5.2	Ciężkie AEs .....	100
5.5.2.1	Poszczególne SAEs .....	101
5.5.3	AEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	103
5.5.4	Zgony .....	104
5.5.5	Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane .....	106
5.5.6	Zdarzenia sercowe .....	109
6	Akalabrutynib <i>versus</i> zdefiniowane komparatory u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – metaanaliza sieciowa (NMA).....	111
6.1	Włączone badania .....	111
6.2	Analiza heterogeniczności .....	112
6.2.1	Metodyka .....	112
6.2.2	Populacja .....	123
6.2.2.1	Kryteria selekcji pacjentów do badań .....	123
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka pacjentów .....	135
6.2.2.3	Wiarygodność zewnętrzna .....	157
6.2.3	Interwencje .....	162
6.2.4	Ocena wyników .....	164
6.3	Zakres przeprowadzonych analiz .....	173
6.4	Skuteczność kliniczna .....	176
6.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	176
6.4.1.1	.....	176

6.4.1.1.1	████████████████████	.....	176
6.4.1.1.2	████████████████████	.....	180
6.4.1.1.3	████████████████████	.....	185
6.4.1.1.4	████████████████████	.....	189
6.4.1.2	████████████████████	.....	195
6.4.1.2.1	████████████████████	.....	195
6.4.1.2.2	████████████████████	.....	198
6.4.1.2.3	████████████████████	.....	202
6.4.1.3	Populacja ogólna	.....	207
6.4.1.3.1	Analiza podstawowa	.....	207
6.4.1.3.2	Analiza wrażliwości 1	.....	211
6.4.1.3.3	Analiza wrażliwości 2	.....	215
6.4.2	Przeżycie całkowite (OS)	.....	220
6.4.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	.....	224
6.5	Bezpieczeństwo	.....	229
6.5.1	Jakiegokolwiek AEs	.....	229
6.5.2	SAEs	.....	232
6.5.3	Neutropenia $\geq 3$ stopnia	.....	235
6.5.4	Trombocytopenia $\geq 3$ stopnia	.....	238
6.5.5	Zakażenia $\geq 3$ stopnia	.....	242
7	Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie ELEVATE-RR	.....	246
7.1	Opis metodyki włączonych badań	.....	246
7.2	Charakterystyka włączonej populacji	.....	250
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	.....	250
7.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	.....	252
7.2.3	Wiarygodność zewnętrzna	.....	253
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	.....	254
7.4	Skuteczność kliniczna	.....	256
7.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	.....	256
7.4.2	Migotanie/trzepotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia	.....	257
7.4.3	Zakażenia o nasileniu $\geq 3$ stopnia	.....	258

7.4.4	Transformacja Richtera .....	259
7.4.5	Przeżycie całkowite (OS).....	259
7.5	Bezpieczeństwo .....	260
7.5.1	Ogólne kategorie darzenia niepożądane (AEs).....	260
7.5.2	AEs prowadzące do przerwania leczenia.....	261
7.5.3	Poszczególne AEs .....	261
7.5.4	AEs o znaczeniu klinicznym .....	264
7.5.4.1	AEs – skumulowana częstość występowania.....	266
8	Akalabrutynib <i>versus</i> wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA).....	267
8.1	Włączone badania .....	267
8.2	Analiza heterogeniczności .....	268
8.2.1	Metodyka .....	268
8.2.2	Populacja.....	273
8.2.2.1	Kryteria selekcji pacjentów do badań .....	273
8.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka pacjentów.....	277
8.2.2.3	Wiarygodność zewnętrzna .....	288
8.2.3	Interwencje .....	292
8.2.4	Ocena wyników .....	293
8.3	Zakres przeprowadzonych analiz .....	297
8.4	Skuteczność kliniczna.....	298
8.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	298
8.4.1.1	.....	298
8.4.1.2	.....	301
8.4.1.3	Populacja ogólna .....	304
8.4.1.3.1	Analiza podstawowa .....	304
8.4.1.3.2	Analiza wrażliwości 1 .....	307
8.4.1.3.3	Analiza wrażliwości 2 .....	310
8.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	313
8.4.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	316
8.4.3.1.1	Analiza podstawowa .....	316
8.4.3.1.2	Analiza wrażliwości 1 .....	319

8.5	Bezpieczeństwo .....	322
8.5.1	SAEs.....	323
8.5.1.1	Ciężkie zapalenie płuc.....	325
8.5.1.2	Gorączka o ciężkim przebiegu .....	328
8.5.1.3	Ciężka niedokrwistość.....	330
8.5.2	AEs o nasileniu 3-4 stopnia.....	333
8.5.2.1	Neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia.....	335
8.5.2.2	Zapalenie płuc o nasileniu 3-4 stopnia.....	338
8.5.2.3	Niedokrwistość o nasileniu 3-4 stopnia .....	340
8.5.3	AEs prowadzące do zgonu.....	343
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	345
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	353
11	Badania w toku .....	355
12	Wyniki .....	361
13	Dyskusja .....	379
14	Ograniczenia .....	383
15	Wnioski końcowe .....	389
16	Załączniki.....	390
16.1	Wyniki dodatkowe do badania <i>ELEVATE-TN</i> .....	390
16.1.1	PFS w ocenie IRC - analiza w podgrupach .....	390
16.1.2	Zdarzenia sercowe – poszczególne sercowe AEs i ocena w $\geq 3$ stopniu nasilenia .....	393
16.1.3	Poważne ( <i>major</i> ) krwotoki .....	397
16.1.4	Zakażenia $\geq 3$ stopnia nasilenia.....	398
16.2	Wyniki dodatkowe do badania <i>ELEVATE-RR</i> .....	402
16.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza w podgrupach.....	402
16.3	Akalabrutynib vs Idelalizyb+Rytuksymab/Bendamustyna+Rytuksymab u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie RCT <i>ASCEND</i> .....	404
16.3.1	Opis metodyki włączonych badań.....	404
16.3.2	Charakterystyka włączonej populacji .....	408
16.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	408
16.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	412
16.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	414

16.3.4	Skuteczność kliniczna .....	418
16.3.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	419
16.3.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	421
16.3.4.2	Przeżycie całkowite (OS) .....	424
16.3.4.3	Odpowiedź na leczenie .....	424
16.3.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DoR).....	426
16.3.4.5	Czas do następnego leczenia CLL (TTNT) .....	427
16.3.4.6	Trwała poprawa hematologiczna .....	427
16.3.5	Bezpieczeństwo .....	429
16.3.5.1	Ogólne kategorie darzenia niepożądane (AEs).....	429
16.3.5.2	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	430
16.3.5.3	AEs prowadzące do redukcji dawki .....	431
16.3.5.4	Poszczególne TEAEs .....	432
16.3.5.5	Ciężkie AEs .....	439
16.3.5.6	TEAEs o znaczeniu klinicznym .....	443
16.3.5.7	Sercowe TEAEs.....	446
16.3.5.8	TEAEs w postaci zakażeń $\geq 3$ stopnia .....	450
16.4	Akalabrutynib <i>versus</i> wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA) – dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa .....	455
16.4.1	Zaparcia.....	455
16.4.2	Kaszel .....	457
16.4.3	Biegunka .....	459
16.4.4	Zmęczenie.....	462
16.4.5	Neutropenia.....	464
16.4.6	Nudności .....	467
16.4.7	Niedokrwistość .....	469
16.4.8	Zapalenie płuc.....	472
16.4.9	Gorączka .....	474
16.4.10	Wysypka.....	477
16.4.11	Trombocytopenia.....	479
16.4.12	Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	482



16.5	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	485
16.5.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	485
16.5.2	Skala Jadad.....	490
16.5.3	Skala NICE .....	490
16.5.4	Skala NOS.....	491
16.5.5	Skala AMSTAR 2 .....	493
16.6	Kryteria odpowiedzi na leczenie według NCI 1996.....	501
16.7	Kryteria odpowiedzi na leczenie według iwCCL 2008 .....	503
16.8	Pełna ocena RoB2 badań oceniających akalabrutynib bezpośrednio względem wybranych komparatorów.....	505
16.8.1	<i>ELEVATE-TN</i> .....	505
16.8.2	<i>ELEVATE-RR</i> .....	514
16.8.3	<i>ASCEND</i> .....	520
16.9	Ocena RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego dla I linii terapii .....	530
16.9.1	<i>ALLIANCE</i> .....	530
16.9.2	<i>CLL8</i> .....	535
16.9.3	<i>CLL10</i> .....	540
16.9.4	<i>CLL11</i> .....	546
16.9.5	<i>E1912</i> .....	553
16.9.6	<i>LRF CLL4</i> .....	559
16.9.7	<i>MaBLe</i> .....	564
16.9.8	<i>RESONATE-2</i> .....	569
16.10	Pełna ocena RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego w populacji chorych z oporną na leczenie lub nawrotową białaczką limfocytową .....	576
16.10.1	<i>MURANO</i> .....	576
16.11	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	585
16.12	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	587
16.13	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni .....	591
16.14	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	604

16.15	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	604
16.16	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	607
16.17	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	610
16.17.1	ASCEND.....	610
16.17.2	ELEAVATE-RR .....	620
16.17.3	ELEVATE-TN .....	626
16.17.4	Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej w populacji chorych wcześniej nieleczonych.....	637
16.17.4.1	ALLIANCE.....	637
16.17.4.2	CLL8.....	639
16.17.4.3	CLL10.....	642
16.17.4.4	CLL11.....	644
16.17.4.5	E1912 .....	648
16.17.4.6	LRF CLL4.....	650
16.17.4.7	MaBLe .....	654
16.17.4.8	RESONATE-2.....	656
16.17.5	Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej w populacji chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową .....	661
16.17.5.1	MURANO.....	661
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	670
	Spis Tabel.....	671
	Spis Wykresów.....	690
	Piśmiennictwo .....	700

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>AIDS</b>	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )
<b>AIHA</b>	Ostra niedokrwistość hemolityczna (z ang. <i>Acute Hemolytic Anemia</i> )
<b>AKA</b>	Akalabrutynib
<b>ALC</b>	Bezwzględna liczba limfocytów (z ang. <i>Absolute Lymphocytes Count</i> )
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>aPTT</b>	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>B+R</b>	Bendamustyna, rytuksymab
<b>BCL-2</b>	<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>
<b>bd.</b>	Brak danych
<b>BEN</b>	Bendamustyna
<b>BID</b>	Dwa razy na dobę
<b>BR</b>	Bendamustyna, rytuksymab
<b>BTK</b>	Kinaza tyrozynowa Brutona (z ang. <i>Bruton's Tyrosine Kinase</i> )
<b>CAP</b>	Cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizolon
<b>CCR</b>	Kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>CHB</b>	Chlorambucyl
<b>CHMP</b>	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>CHOP</b>	Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Winkrystyna, Prednizolon
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CIRS</b>	Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (z ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> )
<b>CLL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>CLL-IPI</b>	Międzynarodowy prognostyczny wskaźnik przewlekłej białaczki limfocytowej (z ang. <i>International Prognostic Index</i> )
<b>CMV</b>	<i>Cytomegalovirus</i>
<b>CrCl</b>	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i> )

CRF	Formularz oceny przypadku (z ang. <i>Case Report Form</i> )
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
eCRF	Elektroniczny formularz oceny przypadku (z ang. <i>Electronic Case Report Form</i> )
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (z ang. <i>Events Free Survival</i> )
EHA	Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (z ang. <i>European Hematology Association</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
FC	Schemat terapii fludarabina + chlorambucyl
FCM	Schemat terapii fludarabina + chlorambucyl + mitoksantron
FCR	Schemat terapii fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )
FL	Chłoniak grudkowy (z ang. <i>Follicular Lymphoma</i> )
FR	Schemat terapii fludarabina + rytuksymab
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
GFS	<i>Global Fatigue Score</i>
GGN	Górna Granica Normy
GHS	<i>Global Health Status</i>
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i> )
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCL	Białaczka włochatokomórkowa (z ang. <i>Hairy Cell Leukemia</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBR	Ibrutynib
IDEL	Idelalizyb

IGHV	Część zmienna ciężkiego łańcucha immunoglobulin (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i> )
iNHL	Indolentny chłoniak nieziarniczny (z ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
IPP	Wskaźnik stadium zaawansowania choroby (z ang. <i>International Prognostic Index</i> )
IQR	Odstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile Range</i> )
IRC	Niezależna komisja (z ang. <i>Independent Review Committe</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (z ang. <i>Chronic Immune Trombocytopenia</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )
LDT	Okres podwojenia (z ang. <i>Lymphocyte Doubling Time</i> )
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie
MCL	Chłoniak strefy płaszczka (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i> )
MCMC	Metoda łańcuchów Markova Monte Carlo (z ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRD	Minimalna Choroba Resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i> )
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
mTOR	Kinaza białkowa treoninowo-serynowa, ssaczy cel rapamycyny (z ang. <i>Mammalian Targer of Rapamycin Kinase</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (z ang. <i>Marginal Zone Lymphoma</i> )
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NDO	Nieemożliwe do oceny
NHL	Chłoniak nieziarniczny (z ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )
NMSC	Nieczerniakowy nowotwór skóry (z ang. <i>Non-Melanoma Skin Cancer</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )

NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i> )
OBI	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (z ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i> )
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
R	Rytuksymab
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i> )
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i> )
R-PC	Schemat terapii rytuksymab + pentostatyna + cyklofosfamid
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
rrCLL	Przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i> )
RTG	Badanie roentgenowskie
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SAP	Plan analizy statystycznej

---

<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SLL</b>	Chłoniak z małych limfocytów (z ang. <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i> )
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
<b>TTE</b>	Czas do zdarzenia (z ang. <i>Time to Event</i> )
<b>TTNT</b>	Czas do następnego leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>UT</b>	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
<b>VEN</b>	Wenetoklaks
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WM</b>	Makroglobulinemia Waldenströma (z ang. <i>Waldenström Macroglobulinemia</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego:

- A. w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) [REDACTED]

- B. w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL:

b)

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny akalabrutynibu.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - wiek powyżej 18 r.ż.
  - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
  - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej
  - chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego [REDACTED]



chorzy na oporną lub nawrotową CLL

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
  - akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - I linia leczenia CLL: obinutuzumab + chlorambucyl (CHB+OBI), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (CHB+R), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
  - Oporna lub nawrotowa CLL: ibrutinib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)
  - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane w tymczasowymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla akalabrutynibu lub poszukiwane) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
  - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia;
  - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
  - akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, post-marketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych; doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych w pełnym tekście badań klinicznych z randomizacją i zdefiniowanym komparatorem;
  - doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych w pełnym tekście badań klinicznych z randomizacją i zdefiniowanym komparatorem;
  - komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową

porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający skuteczność akalabrutynibu w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową –  *Davids 2020*. W ramach tego przeglądu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej 8 badań z randomizacją, pozwalające na porównanie akalabrutynibu z wybranymi przez autorów komparatorami, w tym schematami CHB+OBI, B+R oraz CHB+R. W przeglądzie odnotowano istotnie wyższą skuteczność akalabrutynibu wobec tych komparatorów w zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie, a wyniki oceny przeżycia całkowitego wskazywały również na trend zmniejszenia ryzyka zgonu po zastosowaniu akalabrutynibu (ale jedyny istotny wynik odnotowano względem terapii CHB+R).

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano opublikowane badanie kliniczne z randomizacją oceniające akalabrutynib wśród pacjentów **wcześniej nieleczonych systemowo CLL – ELEVATE-TN**, umożliwiające bezpośrednie porównanie AKA w monoterapii z jednym ze zdefiniowanych komparatorów: CHB+OBI, którego wyniki opisano szczegółowo w raporcie. Porównanie z pozostałymi komparatorami wymagało stworzenia sieci NMA wykorzystując wyniki badania *ELEVATE-TN*. W przypadku pacjentów z **oporną/nawrotową CLL** opisano odnalezioną w przeglądzie

doniesień konferencyjnych próbę kliniczną *ELEVATE-RR*, która nie została dotychczas opublikowana w pełnym tekście, ale została opisana w raporcie, gdyż bezpośrednio porównywała AKA z ibrutynibem w docelowej populacji chorych, a publikacja jej wyników planowana jest z końcem lipca 2021 r. Dodatkowo odnaleziono badanie *ASCEND* (opisane szczegółowo w załączniku), które umożliwiło stworzenie sieci porównania pośredniego i ocenę AKA z VEN+R w tej populacji pacjentów.

### Akalabrutynib vs obinutuzumab+chlorambucyl u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia – *ELEVATE-TN*, porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapią akalabrutynibem (AKA) oraz terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub w wieku  $> 18$  i  $< 65$  lat, u których dodatkowym kryterium było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS, z przewlekłą białaczką limfocytową wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL. W ramach analizy opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Uwzględniono główną publikację *Sharman 2020*, która prezentowała wyniki z **krótszego okresu obserwacji** – mediana wyniosła 28,3 miesiąca (IQR: 25,6; 33,1; data odcięcia danych 8 lutego 2019 r.). Ponadto włączono również

donesienia konferencyjne: *Sharman 2019* z dodatkowymi danymi względem analizy głównej, *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*, które przedstawiały informacje z **dłuższego okresu obserwacji** – mediana 46,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,4) i data odcięcia danych 11 września 2020 r. oraz *Walker 2021*, które prezentowało dane na temat PROs. W ocenie skuteczność uwzględniono 179 pacjentów w grupie AKA i 177 chorych w grupie OBI+CHB, natomiast w ocenie bezpieczeństwa odpowiednio 179 i 169 pacjentów. Gdzie było to możliwe, wyróżniano wyniki dla populacji docelowej, [REDACTED]

W ramach niniejszego opisu wyników wszędzie, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawiano wyniki z krótszego okresu obserwacji. W grupie OBI+CHB po wystąpieniu potwierdzonej przez IRC progresji choroby umożliwiono przechodzenie (*cross-over*) na monoterapię AKA. W krótszym okresie obserwacji 55 (31%) ze 177 chorych w grupie OBI+CHB wymagało kolejnej linii terapii i 45 z nich (82%) przeszło na AKA, co ogranicza wiarygodność oceny OS.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie niezależnej komisji (IRC) ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w grupie AKA było w krótszym okresie obserwacji znamienne, o ok. 80% niższe w porównaniu do grupy OBI+CHB: HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30),  $p < 0,0001$ . Mediana PFS w grupie OBI+CHB w

krótszym okresie obserwacji wynosiła 22,6 (95% CI: 20,2; 27,6) miesiąca, a w grupie AKA nie została osiągnięta. Podobne wnioskowanie dotyczy okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, gdzie HR wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28),  $p < 0,0001$ . Mediana PFS w grupie OBI+CHB wynosiła wtedy 27,8 miesiąca, a w grupie AKA nie została osiągnięta. 48-miesięczny PFS wynosił 78% w grupie AKA i 25% w grupie OBI+CHB.

[REDACTED]

Wyniki **analiz w pozostałych podgrupach** wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe były spójne z analizą główną, istotne statystycznie różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w zakresie od 66% do 93% przy wykorzystaniu AKA zamiast OBI+CHB.

**Mediana PFS w ocenie badaczy w grupie AKA w krótszym okresie obserwacji** nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB wyniosła 27,8 (95% CI: 22,6; 28,8) miesiąca. Porównanie ryzyka progresji choroby lub zgonu było zbliżone do

analizy głównej – w grupie AKA było istotnie, o ok. 84% niższe niż w grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem, HR = 0,16 (95% CI: 0,10; 0,27),  $p < 0,0001$ . Potwierdzają to dane dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca – HR wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28),  $p < 0,0001$ . [REDACTED]

**Przeżycie całkowite.** Należy wskazać, że na ocena OS w CLL, zwłaszcza w pierwszej linii leczenia jest utrudniona, ze względu na wieloletnie oczekiwane przeżycie chorych. Dodatkowo wiarygodną ocenę OS mocno utrudnia *cross-over* dopuszczony w badaniu po progresji choroby – w krótszym okresie obserwacji z grupy OBI+CHB na leczenie monoterapią AKA przeszło 45 (82%) z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii. Zaznaczyć również trzeba, że dane są mocno niedojrzałe – w krótszym okresie obserwacji wystąpiło tylko 9 zgonów w grupie AKA i 11 zgonów w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta w żadnej z dwóch przedstawianych grup. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27),  $p = 0,1556$ . 24-miesięczne przeżycie całkowite w grupie AKA oszacowano na 95% (95% CI: 90%; 97%), a w grupie OBI+CHB na 92% (95% CI: 82%; 95%). W przypadku okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca HR dla OS wyniósł 0,95 (95% CI: 0,52; 1,74),  $p = 0,9164$ . Z kolei 48-miesięczny OS wyniósł 88% zarówno w grupie AKA, jak i OBI+CHB.

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)** w ocenie niezależnej komisji (IRC) w krótszym okresie obserwacji nie różniła się znamienne między AKA oraz CHB+OBI: RB = 1,09 (95% CI: 0,99; 1,20), odpowiedź całkowitą stwierdzono u 1 pacjenta w grupie AKA i 8 w grupie OBI+CHB: RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,98),  $p = 0,0476$ , NNT = 26 (95% CI: 14; 141). Natomiast prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej było istotnie wyższe w grupie akalabrutynibu w porównaniu do grupy OBI+CHB, RB = 1,16 (95% CI: 1,04; 1,30),  $p = 0,0097$ , NNT = 9 (95% CI: 5; 34). [REDACTED]

Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy w krótszym okresie obserwacji nie różniła się znamienne pomiędzy grupami: RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18), podobnie jak odpowiedź całkowita, na korzyść AKA odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie odpowiedzi częściowej: RB = 1,22 (95% CI: 1,06; 1,40),  $p = 0,0049$ , NNT = 8 (95% CI: 5; 23). Podobne wyniki odnotowano dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, przy czym jak podali badacze istotnie więcej pacjentów uzyskało ORR, odpowiednio 89,9% vs 82,5%,  $p = 0,035$ . [REDACTED]

**Minimalna choroba resztkowa.** W krótszym okresie obserwacji w grupie AKA u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą i całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną szpiku wystąpiła eradykacja minimalnej choroby resztkowej: RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,80),  $p = 0,0285$ . W dłuższym okresie obserwacji różnice między analizowanymi interwencjami nie były już znamienne statystycznie: RB = 1,15 (95% CI: 0,18; 7,43);  $p = 0,8833$ .

**Trwała poprawa hematologiczna.** Ogólnie prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej poprawy było wyższe w grupie AKA, przy czym w przypadku neutrofilów (u pacjentów z wyjściową neutropenią) w grupie AKA trwała poprawa wystąpiła u 90%, a w grupie OBI+CHB 50%, ale różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej: RB = 1,80 (95% CI: 0,79; 4,11),  $p = 0,1633$ ; poprawę stężenia hemoglobiny (u pacjentów z wyjściową anemią) odnotowano odpowiednio u 65% vs 49%: RB = 1,31 (95% CI: 0,98; 1,76),  $p = 0,0677$ , a poprawę liczby płytek krwi (u chorych z wyjściową trombocytopenią) u 88% vs 50% – w tym przypadku różnice osiągnęły znamienność statystyczną: RB = 1,76 (95% CI: 1,24; 2,50),  $p = 0,0016$ .

**Czas do następnej terapii.** Jedenastu (6%) pacjentów z grupy AKA i 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB wymagało wdrożenia kolejnej linii leczenia. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup. Zastosowanie akalabrutynibu powodowało istotnie statystycznie opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnej terapii CLL: HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40),  $p < 0,0001$ .

**PROs.** W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą FACIT-

Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS  $\leq 34$ ). Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło wyjściowo 449 chorych (AKA,  $n = 157$ ; OBI+CHB,  $n = 141$ ), a GHS 450 pacjentów (AKA,  $n = 157$ ; OBI+CHB,  $n = 142$ ).

W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) i w przypadku kwestionariusza GFS wyniosła 2,76 ( $n = 136$ ) w AKA oraz 1,26 ( $n = 121$ ) w OBI+CHB, a w przypadku GHS odpowiednio: 5,35 ( $n = 137$ ) oraz 2,53 ( $n = 122$ ). Poprawa utrzymała się do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 ( $n = 81$ ) oraz 3,86 ( $n = 38$ ) dla GFS i 7,01 ( $n = 82$ ) oraz 2,41 ( $n = 38$ ) dla GHS. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem.

Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca,  $p = 0,0376$ .

### Bezpieczeństwo

Zarówno **jakikolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia**, jak i **jakikolwiek AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia** występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 1,00),  $p = 0,0382$ , NNT = 27 (95% CI: 14; 397) i RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,85),  $p = 0,0002$ , NNT = 5 (95% CI: 4; 10).

Znamiennie rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem w krótszym okresie obserwacji odnotowano neutropenię (RR = 0,24 [95% CI: 0,15; 0,37],  $p < 0,0001$ ), reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,11],  $p = 0,0005$ ), gorączkę (RR = 0,32 [95% CI: 0,17; 0,60],  $p = 0,0004$ ) oraz małopłytkowość (RR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97],  $p = 0,0404$ ). Podobnie dla neutropenii i reakcji związanych z wlewem było dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,42),  $p < 0,0001$  i RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,11),  $p = 0,0004$ . W ocenie ryzyka poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków w ramach krótszego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Istotnie rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,37],  $p < 0,0001$ ), reakcje związane z wlewem (RR = 0,05 [95% CI: 0,00; 0,85],  $p = 0,0380$ ) oraz małopłytkowość (RR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,61],  $p = 0,0031$ ). Podobnie wnioski dotyczą neutropenii i reakcji związanych z dłuższym okresem obserwacji, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,42),  $p < 0,0001$  i RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,76),  $p = 0,0317$ . Natomiast istotnie częściej w grupie AKA vs OBI+CHB w krótszym okresie obserwacji występowały: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91],  $p < 0,0001$ ), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31],  $p = 0,0069$ ), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14],  $p = 0,0016$ ), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05],  $p = 0,0020$ ), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68],  $p = 0,0124$ ), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01],  $p = 0,0077$ ), zakażenie dróg moczowych (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67],  $p = 0,0167$ ) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI: 1,37; 6,36],  $p = 0,0058$ ). Istotność ta w dłuższym okresie obserwacji utrzymała się dla biegunki i bólu głowy, odpowiednio RR = 1,89 (95% CI: 1,34; 2,65),  $p =$

0,0003 i RR = 3,21 (95% CI: 2,04; 5,04),  $p < 0,0001$ , a także bólu stawów (RR = 4,13 [95% CI: 1,97; 8,65],  $p = 0,0002$ ), kaszlu (RR = 2,52 [95% CI: 1,45; 4,39],  $p = 0,0011$ ) i zakażenia górnych dróg oddechowych (RR = 2,71 [95% CI: 1,60; 4,61],  $p = 0,00202$ ). Z kolei w ocenie ryzyka poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków w ramach krótszego, jak i dłuższego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne znamienne różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka wystąpienia niektórych zdarzeń tego typu.

**Ciężkie AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia** występowały znamienne częściej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 2,08),  $p = 0,0394$ , NNH = 11 (95% CI: 6; 142) i RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,22),  $p = 0,0320$ , NNT = 10 (95% CI: 6; 90). W analizie ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs ogółem i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia tylko zespół rozpadu guza występował istotnie rzadziej podczas terapii AKA, RR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,96),  $p = 0,0464$ , NNT = 22 (95% CI: 13; 74). W przypadku pozostałych analizowanych AEs nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi interwencjami.

Nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ocenie **AEs prowadzących do zakończenia terapii**, bez względu na stopień nasilenia tak w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji. Podobnie było w przypadku **zgonów i AEs do nich prowadzących, zdarzeń sercowych, poważnych krwotoków i zakażeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia**.

Ocena ryzyka częstości wystąpienia **klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych w krótszym okresie obserwacji** wykazała, że krwawienie występowało istotnie, ponad 3 razy częściej podczas terapii AKA vs OBI+CHB, RR = 3,30 (95% CI:

2,11; 5,18),  $p < 0,0001$ , NNH = 4 (95% CI: 3; 6). Podobnie było w przypadku zakażeń, RR = 1,49 (95% CI: 1,22; 1,83),  $p < 0,0001$ , NNH = 5 (95% CI: 4; 9). Natomiast znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem odnotowano zespół rozpadu guza – RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,51),  $p = 0,0148$ , NNT = 12 (95% CI: 8; 23). W dłuższym okresie obserwacji utrzymała się istotność w przypadku krwawienia (RR = 3,54 [95% CI: 2,27; 5,53],  $p < 0,0001$ ) i zakażeń (RR = 1,66 [95% CI: 1,37; 2,01],  $p < 0,0001$ ), a dodatkowo odnotowano, że znamienne częściej podczas terapii AKA występowały zdarzenia sercowe (RR = 2,47 [95% CI: 1,35; 4,52],  $p = 0,0033$ ), migotanie przedsionków (RR = 10,39 [95% CI: 1,36; 79,58],  $p = 0,0243$ ) oraz wtórny pierwotny nowotwór złośliwy (RR = 3,24 [95% CI: 1,43; 7,31],  $p = 0,0047$ ). Natomiast w większości przypadków klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia odnotowanych w krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w krótszym okresie obserwacji, jak i w dłuższym okresie obserwacji. Jedynie zespół rozpadu guza wystąpił istotnie rzadziej w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca w grupie monoterapii akalabrutynibem, RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,58),  $p = 0,0196$ , NNT = 13 (95% CI: 9; 29). Natomiast w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiąca znamienne częściej podczas terapii AKA stwierdzono zdarzenia sercowe i zakażenia, odpowiednio RR = 4,72 (95% CI: 1,39; 16,02),  $p = 0,0128$  i RR = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,57),  $p = 0,0290$ .

#### Akalabrutynib versus zdefiniowane komparatory u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Porównanie pośrednie akalabrutynibu z wybranymi komparatorami u chorych bez

wcześniejszego leczenia systemowego przeprowadzono na podstawie 9 badań klinicznych z randomizacją: *ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL8*, *CLL10*, *CLL11*, *E1912*, *LRF CLL4*, *MaBLe* i *RESONATE-2*. Badania te pozwoliły na porównanie akalabrutynibu (AKA) z wybranymi schematami leczenia: chlorambucylem skojarzonym z obinutuzumabem (CHB+OBI), chlorambucylem skojarzonym z rytuksymabem (CHB+R), bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (B+R) oraz schematem FCR (fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab).

Wszystkie uwzględnione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi bez zaślepienia. Zgodnie z oceną za pomocą narzędzia RoB2 włączone badania w większości cechowały się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, należy mieć jednak na uwadze zwiększone ryzyko błędu w analizach podgrup o niewielkiej liczebności [redacted]

Populacja badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej obejmowała dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego (w przypadku jednego badania o szerszych kryteriach włączenia, uwzględniającego także chorych z CLL nawrotową/oporną na leczenie, w analizie własnej uwzględniono wyniki podgrupy chorych wcześniej nieleczonych). [redacted]

Do badania *ELEVATE-TN* oraz 4 innych badań uwzględnionych w sieci włączano chorych z ograniczeniami dotyczącymi możliwości stosowania pełnej dawki fludarabiny, tj. chorych w

starszym wieku ( $\geq 65$  lat) i/lub z istotnym obciążeniem współchorobowością (CIRS  $>6$  lub CrCl 30–69 ml/min lub obecność innych schorzeń/stanów stanowiących przeciwwskazania do przyjmowania fludarabiny); populacja 1 badania była mieszana pod względem omawianych charakterystyk, natomiast 3 pozostałe badania przeprowadzono w populacjach pacjentów *fit* (tj. w wieku nie przekraczającym 70 lat i/lub bez istotnego obciążenia chorobami współistniejącymi). Populacja włączonych badań była zatem heterogeniczna pod względem wieku i współchorobowości, co wynikało z wymogów dotyczących ocenianych w danym badaniu interwencji, dedykowanych populacji *unfit*. Kryterium stanu sprawności w skali ECOG było w większości analizowanych badań spójne z przyjętym w badaniu *ELEVATE-TN* (ECOG 0–2). Kryteria wykluczenia z analizowanych badań pierwotnych były na ogół zbliżone, m.in. z udziału w badaniach dyskwalifikowała obecność niekontrolowanych, jawnych klinicznie cytopenii autoimmunologicznych, jak również aktywnych, niekontrolowanych zakażeń wymagających dożylnej terapii przeciwinfekcyjnej.

W ramionach badań tworzących sieć porównania pośredniego dla 1 linii CLL uwzględniono łącznie 4686 pacjentów. We wszystkich badaniach większość stanowili pacjenci płci męskiej, w wieku o medianie pomiędzy 60 a 70 rokiem życia, w przewadze z dobrze zachowaną sprawnością (ECOG 0–1) i CrCL powyżej 60 ml/min. W większości prób odsetek chorych z CLL w stopniu III lub IV kształtował się w granicach ok. 40–50%, a odsetek chorych z CLL w stopniu C w klasyfikacji Bineta – ok. 30–40%.

Stwierdzono natomiast heterogeniczność prób wynikającą z odmierności kryteriów włączenia w odniesieniu

do delecji 17p – do 3 badań nie kwalifikowano chorych z tym rodzajem aberracji cytogenetycznej; w pozostałych badaniach odsetek chorych z delecją 17p włączonych do poszczególnych grup wynosił od 3% do 10%. Odsetki chorych z mutacją *TP53* kształtowały się w zakresie 3–12%, jednak w przypadku większości badań nie określono liczebności chorych z tą cechą. Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań były wyjściowo zrównoważone pod względem analizowanych cech demograficznych i klinicznych. Stwierdzono nieliczne przypadki braku zrównoważenia pod względem odsetków chorych z cechami cytogenetycznymi definiującymi populację wnioskowanego programu lekowego, jednak dotyczyły one badań, z których nie były dostępne wyniki dla poszukiwanych podgrup (*E1912*, *MaBL* i *RESONATE-2*), odnotowana nierównowaga nie wpływa zatem na główne wyniki metaanalizy sieciowej.

Ocena wiarygodności zewnętrznej wykazała wysoką spójność populacji badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej z kryteriami kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego pod względem wymogów dotyczących braku wcześniejszego leczenia, obecności wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL oraz wymaganego stanu sprawności (ECOG 0–2). Natomiast, z uwagi na omówione w ocenie heterogeniczności zróżnicowanie kryteriów włączenia, reprezentatywność 4 spośród 9 badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej była ograniczona w odniesieniu do kryterium wieku: do 3 badań włączano pacjentów w starszym wieku i/lub także młodszych, ale pod dodatkowymi warunkami (współchorobowość), a do jednego badania tylko pacjentów w wieku do 70 lat. Leczenie akalabrutynibem w I linii CLL w ramach wnioskowanego programu





0,15), a wobec **CHB+R** o 95%: HR = 0,05 (95% CrI: 0,03; 0,08).

AKA w porównaniu z **CHB+R** istotnie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu: HR = 0,13 (95% CrI: 0,03; 0,49). W porównaniu z **FCR** obserwowano liczbowo korzystny efekt po stronie akalabrutynibu, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR = 0,29 (95% CrI: 0,05; 1,62). Należy mieć na uwadze ograniczenia związane z małą liczebnością tej podgrupy.

**W populacji ogólnej** obserwowano istotne wydłużenie przeżycia bez progresji po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu w porównaniu ze wszystkimi komparatorami. Akalabrutynib zmniejszał o 88% ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z terapią skojarzoną **B+R**: HR = 0,12 (95% CrI: 0,07; 0,21); o 83% względem **FCR**: HR = 0,17 (95% CrI: 0,10; 0,30) oraz o 80% w porównaniu z terapią skojarzoną **OBI+CHB**, HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,30). W porównaniu akalabrutynibu z **CHB+R** również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu: HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,13).

**Przeżycie całkowite (OS).** Możliwość oceny OS była ograniczona ze względu na niedojrzałość danych w części włączonych badań, a także dopuszczony w protokołach *cross-over*, umożliwiający przejście chorych z grupy komparatora na leczenie ocenianą interwencją po wystąpieniu progresji. W porównaniu akalabrutynibu stosowanego w monoterapii z uwzględnionymi komparatorami (R+CHB, B+R oraz FCR) obserwowano liczbowe zmniejszenie ryzyka zgonu o 40-60%, ale wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej:

- HR = 0,60 (95% CrI: 0,28; 1,27) dla porównania z interwencją **CHB+OBI**,

- HR = 0,40 (95% CrI: 0,13; 1,22) dla porównania z interwencją **B+R**,
- HR = 0,39 (95% CrI: 0,12; 1,32) dla porównania z interwencją **FCR**.

Jedynie w porównaniu z **CHB+R**, akalabrutynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko zgonu: HR = 0,39 (95% CrI: 0,16; 0,96).

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).** Pomimo liczbowego zwiększenia szansy wystąpienia ORR w grupie AKA w większości przypadków wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej:

- OR = 1,62 (95% CrI: 0,94; 2,83) w porównaniu z **CHB+OBI**,
- OR = 1,09 (95% CrI: 0,43; 2,77) w porównaniu z **B+R**,
- OR = 1,14 (95% CrI: 0,45; 2,85) w porównaniu z **FCR**.

Istotny statystycznie wynik, wskazujący na blisko 3-krotne zwiększenie szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu akalabrutynibu odnotowano w porównaniu z **CHB+R**: OR = 2,75 (95% CrI: 1,39; 5,47).

### Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wykorzystano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych lub odnalezionych abstraktów doniesień konferencyjnych do uwzględnionych prób. W przypadku braku danych dotyczących analizowanych punktów końcowych w wymienionych źródłach weryfikowano, czy dane te były dostępne w bazie *clinicaltrials.gov*. Ostatecznie, porównanie z przynajmniej 1 komparatorem (poza porównaniem z CHB+OBI, bezpośrednio ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN*) udało się wykonać dla oceny ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń

niepożądanych, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia: neutropenii, trombocytopenii oraz zakażeń.

**Jakiegokolwiek AEs.** Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy AKA i CHB+R: OR = 0,30 (95% CrI: 0,04; 1,60).

**Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane (SAEs).**

W porównaniu pośrednim odnotowano zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu z CHB+R: OR = 2,29 (95% CrI: 1,24; 4,25).

**Neutropenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.**

Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia w trakcie leczenia akalabrutynibem w porównaniu ze skojarzeniem CHB+R: OR = 0,26 (95% CrI: 0,13; 0,51).

**Trombocytopenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.**

Po zastosowaniu akalabrutynibu w monoterapii obserwowano w porównaniu z CHB+R liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego AEs, jednak efekt ten nie był znamieny statystycznie: OR = 0,72 (95% CrI: 0,18; 2,66).

**Zakażenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.**

Dla porównania AKA vs CHB+R nie odnotowano znamienych różnic w tym punkcie końcowym: OR = 1,80 (95% CrI: 0,75; 4,40).

**Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie bezpośrednie**

ELEVATE-RR jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, porównującym skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania monoterapii akalabrutynibem (AKA) oraz monoterapii

ibrutynibem (IBR) u dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  terapię na CLL. U wszystkich chorych wymagano stwierdzenia obecności  $\geq 1$  z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka genetycznego: delecji 17p lub delecji 11q.

Uwzględniono doniesienia konferencyjne *Hillmen 2021* i *Byrd 2021*, które prezentowały wyniki z okresu obserwacji o medianie 40,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,1); data odcięcia danych 14 września 2020 r. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR. Ponadto w opisie metodyki próby wykorzystano informacje zawarte na portalu *clinicaltrials.gov*.

W ocenie skuteczności uwzględniono 268 pacjentów w grupie AKA i 265 chorych w grupie IBR, natomiast w ocenie bezpieczeństwa odpowiednio 265 i 264 pacjentów.

**Skuteczność kliniczna**

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie niezależnej komisji (IRC) ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w populacji ogólnej badania ELEVATE-RR w grupie AKA było porównywalne do grupy IBR: HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27) (spełnienie kryterium *non-inferiority* – wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym HR < 1,429). Mediana PFS w grupie AKA wyniosła 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 38,6), a w grupie IBR 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 41,6).

Wyniki analiz w pozostałych podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe były spójne z analizą główną.

**Migotanie/trzepotanie przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia.** Oceniane zdarzenie wystąpiło u 9,4% chorych z grupy AKA i 16,0% chorych z grupy IBR, odpowiednio 0,366 zdarzeń/100 osobomiesięcy vs 0,721 zdarzeń/100 osobomiesięcy. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znamienne niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,59 (95% CI: 0,37; 0,94), NNT = 16 (95% CI: 9; 109), p = 0,0254.

**Zakażenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia.** Zakażenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia wystąpiły u 30,8% chorych z grupy AKA i 30,0% chorych z grupy IBR. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było porównywalne w ramieniu interwencji i kontroli, RR = 1,03 (95% CI: 0,79; 1,33), p = 0,8434.

**Transformacji Richtera.** Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA vs IBR w zakresie częstości występowania transformacji Richtera, 3,8% vs 4,9%, RR = 0,76 (95% CI: 0,34; 1,70), p = 0,5062.

**Przeżycie całkowite.** Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z dwóch grup. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15). W momencie daty odcięcia danych 63 (23,5%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 73 chorych (27,5%) w grupie IBR zmarło.

### Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek **AEs ogółem**, zarówno **bez względu na stopień nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia**, jak również **ciężkich AEs**

pomiędzy grupami AKA a IBR. Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic dla **AEs prowadzących do zgonu**.

Częstość występowania **AEs prowadzących do przerwania leczenia** była liczbowo niższa w grupie AKA vs IBR, odpowiednio 14,7% vs 21,3%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00), NNT = 16 (95% CI: 8; 924), p = 0,0490.

Rozpatrując **poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia** podczas terapii AKA w odniesieniu do IBR istotnie rzadziej występowały biegunka (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0080), ból stawów (RR = 0,69 [95% CI: 0,49; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 311], p = 0,0425), urazy (RR = 0,64 [95% CI: 0,42; 0,97], NNT = 16 [95% CI: 8; 185], p = 0,0355) oraz zdarzenia kardiologiczne – nadciśnienie tętnicze (RR = 0,38 [95% CI: 0,24; 0,59], NNT = 8 [95% CI: 5; 13], p < 0,0001) i migotanie przedsionków (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93], NNT = 16 [95% CI: 9; 101], p = 0,0238). Istotnie wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono dla bólów głowy: RR = 1,72 (95% CI: 1,28; 2,30), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0003, i kaszlu: RR = 1,36 (95% CI: 1,01; 1,83), NNH = 14 (95% CI: 7; 341), p = 0,0441.

W przypadku analizy **poszczególnych AEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia** istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano biegunkę – RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,79), NNT = 27 (95% CI: 15; 111), p = 0,0199 oraz nadciśnienie tętnicze – RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,95), NNT = 22 (95% CI: 12; 227), p = 0,0355. Podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia zmęczenia: RR = 18,79 (95% CI: 1,10; 321,13), NNH = 30 (95% CI: 18; 91), p = 0,0429.

**Zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 5$  stopnia** odnotowano u 1,9% pacjentów z grupy AKA i 1,5% z grupy IBR (odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne: RR = 1,24 [95% CI: 0,34; 4,55], p = 0,7502).

Ocena ryzyka częstości wystąpienia **AEs o znaczeniu klinicznym o dowolnym stopniu nasilenia** wykazała, że podczas terapii AKA w porównaniu do IBR istotnie rzadziej występowały: migotanie przedsionków (RR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,94], NNT = 16 [95% CI: 9; 109], p = 0,0254), nadciśnienie tętnicze (RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,62], NNT = 8 [95% CI: 6; 14], p < 0,0001), krwotoki (RR = 0,74 [95% CI: 0,61; 0,90], NNT = 8 [95% CI: 5; 21], p = 0,0023) oraz choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (RR = 0,41 [95% CI: 0,17; 0,97], NNT = 27 [95% CI: 14; 343], p = 0,0414).

W przypadku **AEs o znaczeniu klinicznym o nasileniu  $\geq 3$  stopnia** istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano nadciśnienie tętnicze – RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,91), NNT = 21 (95% CI: 11; 131), p = 0,0252.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami AKA vs IBR w częstości występowania **zakażeń, zarówno w nasileniu dowolnego stopnia jak i  $\geq 3$  stopnia**. Najczęstszymi zakażeniami stopnia  $\geq 3$  były zapalenie płuc (AKA vs. IBR: 10,5% vs. 8,7%), posocznica (odpowiednio 1,5% vs. 2,7%) i infekcje dróg moczowych (1,1% vs. 2,3%).

**Akalabrutynib versus wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA)**

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio AKA vs VER+R wykonano porównanie pośrednie poszukując

wyników w [redacted] populacji ogólnej badań na podstawie dwóch badań klinicznych: *ASCEND* (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDE+R) oraz próby *MURANO* (porównanie VEN+R z B+R). Były to duże, wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone bez zaślepienia (odpowiednio 310 oraz 389 chorych poddanych randomizacji). Zgodnie z oceną za pomocą narzędzia RoB2 włączone badania w większości cechowały się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, należy mieć jednak na uwadze zwiększone ryzyko błędu w analizach podgrup o niewielkiej liczebności [redacted]

Populacja badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych ( $\geq 1$  linii leczenia), przy czym w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. Większość pacjentów w obu próbach stanowili mężczyźni o medianie wieku pomiędzy 64,5 a 68 lat. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. [redacted]

[redacted] W badaniu *ASCEND* jedynie wyniki oceny PFS

zostały przedstawione osobno dla chorych otrzymujących B+R (23%), w pozostałych obliczeniach wykorzystano wspólne ramię IC.

Mediany okresów obserwacji, w których przeprowadzono analizę główną, tj. ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS w ocenie centralnej) w poszczególnych badaniach były zbliżone – od 22,0 miesiąca dla próby *ASCEND* do 23,8 miesiąca dla próby *MURANO* (analiza główna opisana w publikacji *Seymour 2018*). Protokoły obu włączonych badań obejmowały opcję *cross-over* po progresji choroby dla pacjentów przypisanych do grup kontrolnych.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W żadnej z rozpatrywanych analiz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą AKA a grupą VEN+R w ryzyku progresji choroby lub zgonu:



Ponadto, przeprowadzone w populacji ogólnej dwie analizy wrażliwości potwierdziły obserwacje analizy podstawowej, wskazując na taki sam kierunek efektu oraz brak istotności statystycznej dla oceny różnic w PFS pomiędzy analizowanymi grupami.

**Przeżycie całkowite (OS).** Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu chorych leczonych

AKA, w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię VEN+R: HR = 1,75 (95% CrI: 0,68; 4,47).

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).** W porównaniu terapii AKA z terapią VEN+R w populacji ogólnej analizowanych badań, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR = 0,69 (95% CrI: 0,10; 4,77), co zostało również potwierdzone w przeprowadzonej analizie wrażliwości.

### Bezpieczeństwo

**Ciężkie AEs (SAEs).** W populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą AKA a grupą VEN+R w częstości występowania SAEs, a także ciężkiego zapalenia płuc, gorączki i niedokrwistości. SAEs ogółem oraz ciężkie zapalenie płuc występowały liczbowo częściej u chorych leczonych AKA, natomiast ciężka gorączka i niedokrwistość – rzadziej, w porównaniu do VEN+R.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia (AEs 3-4 stopnia) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą AKA a VEN+R, choć częstość AEs o nasileniu 3-4 stopnia była mniejsza u chorych leczonych AKA. W przypadku poszczególnych AEs 3-4 stopnia istotne statystycznie różnice pomiędzy AKA i VEN+R wykazano dla **neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia**, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie AKA, **OR = 0,18 (95% CrI: 0,07; 0,46)**. Pozostałe AEs o nasileniu 3-4 stopnia (zapalenie płuc i niedokrwistość) raportowane były liczbowo częściej w grupie AKA niż VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

AEs prowadzące do zgonu odnotowano z liczbą mniejszą częstością w grupie AKA vs VEN+R, ale wynik nie był statystycznie znaczący.

Rozpatrując poszczególne AEs, częstość **neutropenii** była istotnie statystycznie mniejsza u chorych leczonych AKA vs VEN+R, **OR = 0,27 (95% CrI: 0,11; 0,67)**. Kaszel, niedokrwistość, zapalenie płuc, gorączkę, wysypkę, trombocytopenię i zakażenie górnych dróg oddechowych raportowano częściej w grupie AKA, a zaparcia, biegunkę, zmęczenie i nudności – rzadziej w grupie AKA, w porównaniu do VEN+R, ale wyniki były nieistotne statystycznie.

## Wnioski

Akalabrutynib jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału do przeżycia i proliferacji limfocytów B. W przypadku chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego CLL,

[REDACTED]

[REDACTED], w ramach porównania bezpośredniego i szerokiej metaanalizy sieciowej potwierdzono wyższą skuteczność kliniczną akalabrutynibu nad refundowanymi w polskich warunkach komparatorami w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy jednocześnie podkreślić, że jest to populacja o silnie niezaspokojonych potrzebach medycznych, bez dostępu do refundowanych terapii celowanych, rekomendowanych licznymi wytycznymi klinicznymi. W populacji pacjentów z oporną lub nawrotową CLL wykazano

podobną skuteczność do ibrutynibu oraz skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do toksyczności kardiologicznych w porównaniu z ibrutynibem.

Refundacja akalabrutynibu w monoterapii umożliwi chorym dostęp do wyczekiwanego, nowoczesnego i skutecznego leczenia, charakteryzującego się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego:

- A. w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) [REDACTED]

- B. w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL:

- [REDACTED]
- b) [REDACTED]

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

## 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ( [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ( [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 15 czerwca 2021 roku:

- ASCO Annual Meeting –2013-2021
- EHA Virtual Congress – 2021
- EHA Congress – 2019-2008
- ASH Annual Meeting – 2020-2014
- ESMO Virtual Congress – 2020
- ESMO Congress – 2019-2016
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Virtual Congress (TAT) – 2021, 2020
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress (TAT) – 2019, 2018

- ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress – 2020
- ESMO Immuno-Oncology Congress –2019-2016
- ESMO Asia Virtual Congress – 2020
- ESMO Asia Congress – 2015-2019
- Virtual ISPOR – 2021.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Dodatkowo strategia objęła także inne leki stosowane w leczeniu CLL, używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla akalabrutynibu lub poszukiwane, celem stworzenia sieci porównania pośredniego (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania).

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]
3	#1 AND #2
4	ibrutinib[nm] OR ibrutinib[all]

Nr	Kwerendy
5	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]
6	bendamustine[all] OR "bendamustine hydrochloride"[mh]
7	fludarabine[all] OR fludarabine[nm]
8	rituximab[all] OR rituximab[mh]
9	#7 AND #8
10	obinutuzumab[all] OR obinutuzumab[nm]
11	idelalisib[all] OR idelalisib[nm]
12	cyclophosphamide[all] OR cyclophosphamide[mh]
13	#7 AND #12
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13
15	#2 AND #14
16	randomized controlled trial[pt]
17	random allocation[mh]
18	random*[tiab]
19	controlled[tiab]
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#15 AND #20
22	#3 OR #21

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim
5	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim
6	'bendamustine'/exp AND [embase]/lim
7	'fludarabine'/exp AND [embase]/lim
8	'rituximab'/exp AND [embase]/lim
9	#7 AND #8
10	'obinutuzumab'/exp AND [embase]/lim
11	'idelalisib'/exp AND [embase]/lim
12	'cyclophosphamide'/exp AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
13	#7 AND #12
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13
15	#2 AND #14
16	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
17	randomization:de AND [embase]/lim
18	random*:ab,ti AND [embase]/lim
19	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#15 AND #20
22	#3 OR #21

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	acalabrutinib
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)
3	#1 AND #2
4	ibrutinib in Trials
5	venetoclax in Trials
6	bendamustine in Trials
7	fludarabine in Trials
8	rituximab in Trials
9	#7 AND #8 in Trials
10	obinutuzumab in Trials
11	idelalisib in Trials
12	cyclophosphamide in Trials
13	#7 AND #12 in Trials
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13 in Trials
15	#2 AND #14 in Trials
16	#3 OR #15

Wyszukiwanie przeprowadzono do 12 czerwca 2021 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	Kryteria wspólne: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2</li> <li>rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej</li> </ul> Kryteria szczegółowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego [redacted] lub</li> <li>chorzy na oporną lub nawrotową CLL [redacted] lub</li> <li>chorzy na oporną lub nawrotową CLL [redacted]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież</li> <li>inne nowotwory limfoproliferacyjne</li> <li>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (np. bez wyróżnionego w kryteriach włączenia wysokiego ryzyka genetycznego), następnie poszukując wyników w docelowych populacjach</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne interwencje</li> <li>akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL</li> <li>akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu z obinutuzumabem</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>I linia leczenia CLL</u>: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)</li> <li><u>Oporna lub nawrotowa CLL</u>: ibrutynib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla akalabrutynibu lub poszukiwane) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych</li> </ul>	
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>badania eksperymentalne wczesnych faz I/II</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych w pełnym tekście badań klinicznych z randomizacją i zdefiniowanym komparatorem</li> <li>komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).



## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt

uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;

- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo akalabrutynibu zidentyfikowano 3130 rekordów – 414 w Pubmed, 1415 w Embase i 1301 w Cochrane. Do analizy w pełnym tekście włączono 19 publikacji, z których do raportu włączono 1:  *Davids 2020*.

Jakość odnalezionych przeglądów oceniono przy pomocy skali AMSTAR2 i pełny wynik tej oceny przedstawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny dla kluczowych pytań narzędzia AMSTAR2 (warunkujących końcową ocenę jakości) podsumowano natomiast w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i> Davids 2020</i>	-	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność

Przegląd  *Davids 2020*, z uwagi na to, że nie spełnił > 1 kluczowego warunku przy ocenie wiarygodności, został zaklasyfikowany jako przegląd systematyczny krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki analizowanego przeglądu i jego głównych wyników prezentuje kolejna tabela.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b> Davids 2020 </b></p> <p>Ocena skuteczności akalabrutynibu (monoterapia lub skojarzenie z obinutuzumabem) w porównaniu ze standardowymi metodami leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów niekwalifikujących się do stosowania fludarabiny za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca</li> <li>▪ <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano potencjalne konflikty interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową w bazach danych MEDLINE, MEDLINE In-Process, Embase, Cochrane (do 19 sierpnia 2019 r.). Dodatkowo przejrano abstrakty doniesień konferencyjnych organizacji ASCO, ESMO, ASH, ICML, AMCP od 2016 do 2019 r. Ponadto przejrano referencje przeglądów i meta-analiz. Uwzględniono tylko badania opublikowane w języku angielskim</li> <li>▪ <u>Interwencja:</u> akalabrutynib lub terapia skojarzona akalabrutynibu z obinutuzumabem</li> <li>▪ Komparatory: ibrutynib; ibrutynib+rytuksymab; ibrutynib+obinutuzumab; rytuksymab+bendamustyna; rytuksymab+chlorambucyl; chlorambucyl+ofatumumab; chlorambucyl+obinutuzumab; alemtuzumab; wenetoklaks+obinutuzumab</li> <li>▪ <u>Populacja:</u> pacjenci chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Włączono ogółem 8 badań RCT, w tym jedno oceniało akalabrutynib w porównaniu do OBI+CHB (<i>ELEVATE-TN; Sharman 2020</i>), a 2 umożliwiły ocenę w ramach sieci z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami (B+R i R+CHB): <i>CLL11 (Goede 2014)</i> i <i>MaBLc (Michallet 2018)</i></li> </ul>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej dla komparatorów wybranych w niniejszym raporcie: OBI+CHB i B+R.</p> <p><u>Analiza skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metaanaliza sieciowa A: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AKA vs OBI+CHB: HR = 0,60 (95% CrI: 0,28; 1,26), NS</li> <li>▪ AKA vs B+R: HR = 0,45 (95% CrI: 0,16; 1,27), NS</li> <li>▪ AKA vs R+CHB: HR = 0,38 (95% CrI: 0,15; 0,94), IS</li> </ul> </li> <li>○ PFS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AKA vs OBI+CHB: HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,31), IS</li> <li>▪ AKA vs B+R: HR = 0,15 (95% CrI: 0,08; 0,27), IS</li> <li>▪ AKA vs R+CHB: HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,14), IS</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Metaanaliza sieciowa B: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AKA vs OBI+CHB: HR = 0,59 (95% CrI: 0,28; 1,26), NS</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akalabrutynib w monoterapii wydłuża istotnie przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z terapiami w pierwszej linii leczenia, wybranymi jako komparatory niniejszej analizy (OBI+CHB, B+R i R+CHB) wśród pacjentów niekwalifikujących się do stosowania fludarabiny</li> <li>▪ Aby dokładniej przeanalizować wpływ akalabrutynibu na stan pacjentów z CLL konieczne jest przeprowadzenie analiz <i>head-to-head</i></li> </ul>

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do terapii fludarabiną</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania RCT I-IV fazy, prezentujące wyniki PFS oraz OS</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AKA vs B+R: HR = 0,61 (95% CrI: 0,23; 1,60), NS</li> <li>▪ AKA vs R+CHB: HR = 0,44 (95% CrI: 0,18; 1,07), NS</li> <li>○ PFS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AKA vs OBI+CHB: HR = 0,16 (95% CrI: 0,10; 0,27), IS</li> <li>▪ AKA vs B+R: HR = 0,19 (95% CrI: 0,10; 0,35), IS</li> <li>▪ AKA vs R+CHB: HR = 0,07 (95% CrI: 0,04; 0,13), IS</li> </ul> </li> </ul> <p>W przeglądzie nie odnaleziono informacji na temat porównania AKA vs FCR, gdyż uwzględniano w nim pacjentów niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną.</p>	

Celem przeglądu *Davids 2020* była ocena skuteczności akalabrutynibu (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) w stosunku do standardowych metod leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wśród pacjentów niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną. W ramach niniejszej analizy, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym przedstawiono informacje jedynie dla porównań uwzględniających monoterapię AKA i wybrane komparatory.

Włączono 8 randomizowanych badań klinicznych, w tym jedno oceniało akalabrutynib w porównaniu do OBI+CHB (*ELEVATE-TN; Sharman 2020*), a 2 umożliwiały ocenę w ramach sieci z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami (B+R i CHB+R): *CLL11 (Goede 2014)* i *MaBLLe (Michallet 2018)*. Odnaleziony przegląd systematyczny potwierdza poprawność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie. Nie włączono do niego żadnego badania spełniającego kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, które nie zostałyby włączone do raportu.

Wykonano dwie metaanalizy sieciowe: sieć A składająca się wyłącznie z badań RCT, które spełniły kryteria włączenia oraz sieć B składająca się z 7 badań RCT oraz porównania ibrutynibu z *RESONATE-2* oraz chlorambucylu z obinutuzumabem z badania *ILLUMINATE* za pomocą porównania *cross-trial*. Na podstawie analizowanego przeglądu systematycznego i wykonanych w nim metaanaliz sieciowych stwierdzono, że AKA w odniesieniu do B+R istotnie wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu – HR = 0,15 (95% CrI: 0,08; 0,27) (metaanaliza sieciowa A) i HR = 0,19 (95% CrI: 0,10; 0,35) (metaanaliza sieciowa B). Podobnie AKA wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z OBI+CHB – HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,31) (metaanaliza A) i HR = 0,16 (95% CrI: 0,10; 0,27) (metaanaliza B) – jak i z R+CHB: HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,14) (metaanaliza A) i HR = 0,07 (95% CrI: 0,04; 0,13) (metaanaliza B).

W przypadku analizy OS większość wartości HR wskazywało na wydłużenie przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem, ale wyniki nie były istotne statystycznie. Jediną znamioną różnicę na korzyść monoterapii akalabrutynibem odnotowano w przypadku porównania z R+CHB w ramach metaanalizy sieciowej A, HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,14).

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 12 czerwca 2021 roku r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 3130 trafień: 414 w Pubmed, 1415 w Embase oraz 1301 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 806 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 2324 pozycje, spośród których 2209 wykluczono na tym etapie – 20 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 974 było doniesieniami konferencyjnymi, a 532 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 546 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 26 oceniało niewłaściwą interwencję, a 91 nieprawidłową populację. W 20 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano łącznie 115 publikacji, spośród których wykluczono 88: 15 o nieodpowiedniej metodyce badania, 6 oceniających nieodpowiednią interwencję, 1 oceniającą nieodpowiednią populację, 53 uwzględniające nieodpowiedni komparator, 12 prezentujących wyniki punktów końcowych nieuwzględnianych w niniejszym raporcie oraz 1 opracowanie sklasyfikowane jako wtórne.

Przyjęte kryteria włączenia spełniło 27 publikacji pełnotekstowych:

1. 23 publikacje prezentujące wyniki 9 badań RCT u chorych na CLL wcześniej nieleczonych:
  - Badania oceniające akalabrutynib
    - *ELEVATE-TN* [1 publikacja]: *Sharman 2020*,
  - Badania uwzględniające wybrane komparatory umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego:
    - *RESONATE-2* [4 publikacje]: *Barr 2018, Burger 2020, Burger 2015, Coutre 2018*
    - *MaBL*e [1 publikacja]: *Michallet 2018*,
    - *E1912* [1 publikacja]: *Shanafelt 2019*,
    - *ALLIANCE* [1 publikacja]: *Woyach 2018*,
    - *LRF CLL4* [7 publikacji]: *Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010*,
    - *CLL8* [4 publikacje]: *Fischer 2016, Gobbi 2009, Hallek 2010 i Kutsch 2017*,
    - *CLL10* [2 publikacje]: *Eichhorst 2016 i Kutsch 2020*,
    - *CLL11* [2 publikacje]: *Goede 2014, Goede 2015*,



2. 4 publikacje prezentujące wyniki 2 badań RCT w populacji chorych na oporną/nawrotową CLL:
  - Badania oceniające akalabrutynib
    - ASCEND [1 publikacja]: *Ghia 2020*,
  - Badania uwzględniające wybrane komparatory umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego:
    - MURANO [3 publikacje]: *Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018*.

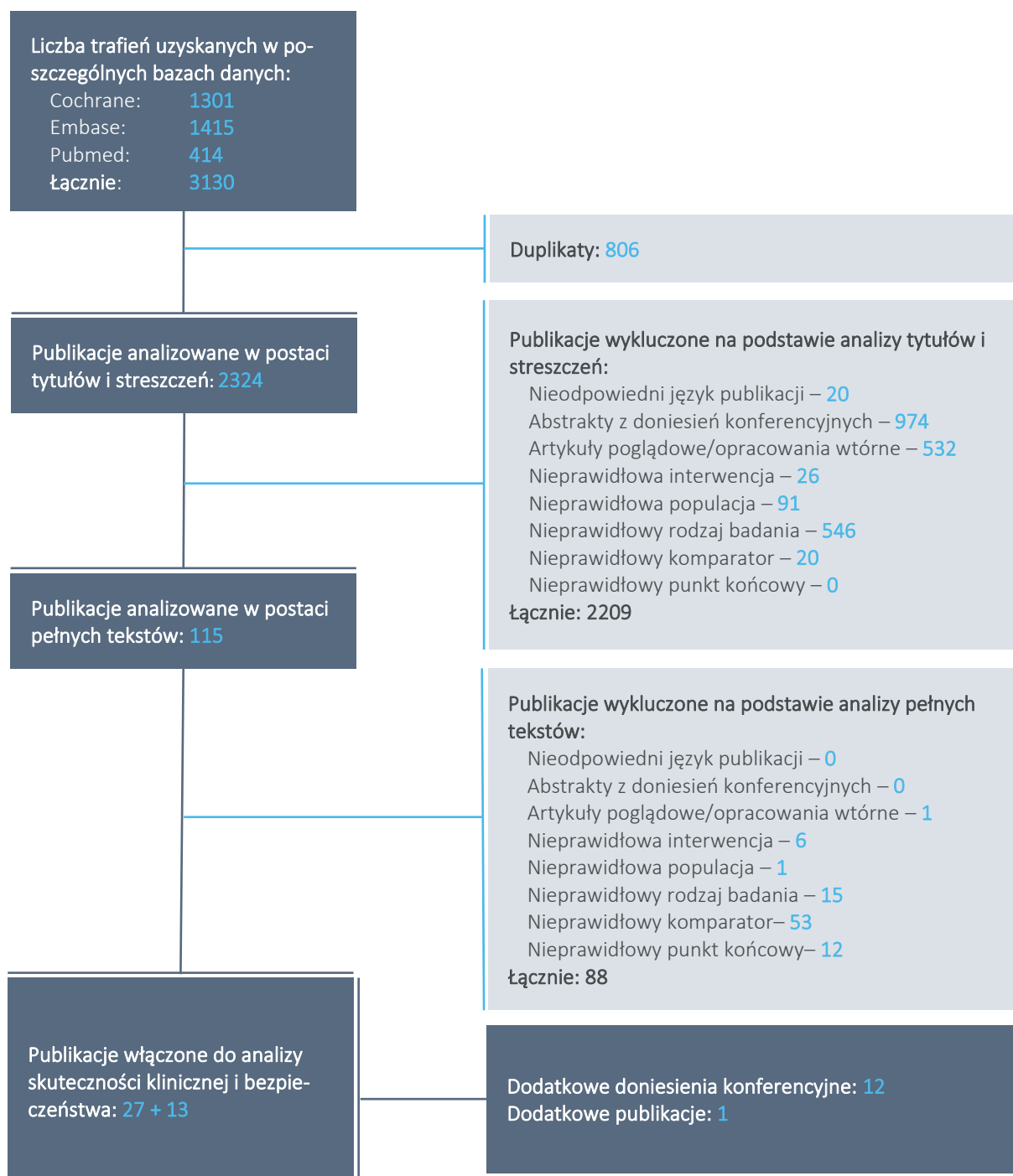
Doniesienia konferencyjne zidentyfikowane w ramach przeszukiwania abstraktów z konferencji naukowych [10+2]: *Sharman 2019 (ELEVATE-TN), Sharman 2021 (ELEVATE-TN), Sharman 2021a (ELEVATE-TN), Walker 2021 (ELEVATE-TN), Shanafelt 2019a (E1912), Barr 2021 (RESONATE-2), Goede 2018 (CLL11), Ghia 2019 (ASCEND), Ghia 2020a (ASCEND), Ghia 2020b (ASCEND)*. Włączono także 2 doniesienia konferencyjne (*Hillmen 2021 i Byrd 2021*) prezentujące wyniki nieopublikowanego badania *ELEVATE-RR*, bezpośrednio porównującego terapię akalabrutynibem z ibrutynibem w populacji chorych na oporną/nawrotową CLL.

Odnaleziono także dokument *EPAR 2020*, z którego zaczerpnięto dodatkowe dane do badania *ELEVATE-TN*, oraz korzystano z danych dostarczonych przez Zleceniodawcę (dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej Zleceniodawcy, która została częściowo opublikowana w przeglądzie systematycznym  *Davids 2020*).

Ogółem, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano opublikowane badanie kliniczne z randomizacją oceniające akalabrutynib wśród pacjentów **wcześniej nieleczonych systemowo CLL** – *ELEVATE-TN*, umożliwiające bezpośrednie porównanie AKA w monoterapii z jednym ze zdefiniowanych komparatorów: CHB+OBI, którego wyniki opisano szczegółowo w raporcie. Nie odnaleziono jednak badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w analizie: R+B, FCR oraz CHB+R, dlatego wykonano porównanie pośrednie wykorzystując wyniki badania *ELEVATE-TN*. W przypadku pacjentów z **oporną/nawrotową CLL** opisano odnaniezoną w przeglądzie doniesień konferencyjnych próbę kliniczną *ELEVATE-RR*, która nie została dotychczas opublikowana w pełnym tekście, ale została opisana w raporcie, gdyż bezpośrednio porównywała AKA z ibrutynibem w docelowej populacji chorych, a publikacja jej wyników planowana jest z końcem lipca 2021 r. Dodatkowo odnaleziono badanie *ASCEND* (opisane szczegółowo w załączniku), które umożliwiało stworzenie sieci porównania pośredniego i ocenę AKA z VEN+R w tej populacji pacjentów.

Proces wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 12 czerwca 2021 roku.

## 5 Akalabrutynib versus obinutuzumab+chlorambucyl u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – badanie *ELEVATE-TN*

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – *ELEVATE-TN*, opisane w publikacji *Sharman 2020*, która prezentowała dane z mediany okresu obserwacji 28,3 miesiąca (IQR: 25,6; 33,1); data odcięcia danych 8 lutego 2019 r.). Ponadto do analizy włączono również 4 doniesienia konferencyjne: *Sharman 2019* z dodatkowymi danymi do analizy głównej, *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*, które przedstawiały informacje z prawie 2 lata dłuższego okresu obserwacji – mediana 46,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,4) i data odcięcia danych 11 września 2020 r. oraz *Walker 2021*, które prezentowało dane na temat PROs. Wykorzystano także dane z dokumentu EPAR, w którym poszukiwano informacji dla populacji docelowych w niniejszym raporcie, [REDAKTOWANE], a także informacji o liczbie zdarzeń w ocenie PFS i OS (w celu określenia dojrzałości przeprowadzonych analiz): *EPAR 2020*.

Próba *ELEVATE-TN* było randomizowanym, wieloośrodkowym, badaniem 3 fazy, które było prowadzone bez zaślepienia. W badaniu uczestniczyło 9 ośrodków z Polski, w których włączono 59 chorych (16%). W próbie oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapią akalabrutynibem (AKA) oraz terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów, u których wystąpiła przewlekła białaczka limfocytowa, wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*. W niniejszym rozdziale opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *ELEVATE-TN*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	46,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,4) <sup>^</sup>	Tak	AKA: 179 OBI+CHB: 177	analiza skuteczności: populacja ITT analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa <sup>^^</sup>	142 (w 18 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce)	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

<sup>^</sup> mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych w dniu 11 września 2020 r.;

<sup>^^</sup> populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jakiegokolwiek analizowanego w próbie leku.

Badanie było sponsorowane przez firmę Acerta Pharma członka grupy AstraZeneca. Badanie zostało zarejestrowane na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i otrzymało numer NCT02475681.

Pacjenci zostali poddani randomizacji do trzech grup (randomizacja w stosunku 1:1:1), otrzymujących odpowiednio terapię skojarzoną akalabrutynib+obinutuzumab (AKA+OBI), akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA) oraz terapię skojarzoną obinutuzumab+chlorambucyl (OBI+CHB). W ramach stratyfikacji wykorzystano następujące czynniki: obecność lub brak delecji 17p, skali ECOG (wynik: 0-1 vs 2) oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia lub inny region). Pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Zaślepiony natomiast był niezależny komitet monitorujący dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa, a także niezależna komisja (IRC, z ang. *independent review committee*), która oceniała progresję i dane dotyczące odpowiedzi na leczenie. Ponadto sponsor badania nie przeprowadził żadnych zagregowanych analiz w podziale na leczone grupy do momentu, aż IRC pozostawała zaślepiena.

W badaniu testowano model *superiority*. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC, zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej wg kryteriów iwCLL 2008 lub zgonu w porównaniu terapii skojarzonej AKA+OBI z terapią skojarzoną OBI+CHB. Porównanie PFS między AKA, a OBI+CHB było drugorzędowym punktem końcowym. Ponadto oceniono także PFS w ocenie badaczy, ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*, definiowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku, odpowiedzią częściową ze strony węzłów chłonnych [z ang. *nodular partial response*] lub częściową odpowiedzią) w ocenie zarówno niezależnej komisji, jak i badaczy. Analizowano także czas do następnego leczenia (TTNT, z ang. *time to next treatment*), który zdefiniowany jako czas od randomizacji do wprowadzenia terapii niezgodnej z protokołem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, pierwszej dawki monoterapii AKA w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo terapię skojarzoną OBI+CHB (*cross-over* z OBI+CHB to AKA) lub zgonu pacjenta. Ponadto w analizie oceniano także przeżycie całkowite, definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Ocenie poddano także eksploracyjne punkty końcowe, w tym odsetek chorych z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową, poprawę objawów związanych z chorobą, punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*; dane nieprzedstawione w publikacji głównej), utrzymującą się poprawę hematologiczną oraz zużycie zasobów medycznych (dane nieprzedstawione w publikacji głównej).

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wymaganą liczebność próby w badaniu obliczono przy założeniu hazardu względnego PFS wg oceny niezależnej komisji IRC równego 0,60 dla grupy pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną AKA+OBI względem OBI+CHB. Przyjmując wykładniczy rozkład czasu występowania zdarzeń PFS oszacowano, że wystąpienie 167 zdarzeń zapewni moc statystyczną na poziomie 90% przy założeniu istotności wynoszącej  $\alpha = 0,05$  z wykorzystaniem dwustronnego testu log-rank.

Zaplanowano też przeprowadzenie analizy *interim* po wystąpieniu 111 zdarzeń PFS (ocena niezależnej komisji IRC) lub po upływie 24 miesięcy od momentu randomizacji (analiza czasowa). Liczba zaplanowanych zdarzeń warunkujących przeprowadzenie analizy *interim* stanowiła 67% planowanej w analizie głównej liczby zdarzeń. Wszystkie analizy *interim* zostały przeprowadzone testami dwustronnymi. W celu oszacowania kryteriów warunkujących wcześniejsze zakończenie badania wykorzystano funkcję rozkładu wartości alfa Lan DeMetsa opartą na granicach O'Brien-Fleminga (z ang. *The Lan-DeMets alpha-spending function based on the O'Brien-Fleming boundaries*). Ocena wyższości terapii skojarzonej AKA+OBI nad terapią OBI+CHB dla analizy *interim* i końcowej została przeprowadzona odpowiednio na poziomach istotności wynoszących  $\alpha_1 = 0,012$  i  $\alpha_2 = 0,046$ . Natomiast dla analizy *interim* – jako kryterium wcześniejszego zakończenia badania z powodu braku skuteczności został przyjęty poziom istotności statystycznej  $p = 0,396$ . Do analizy różnic w punktach końcowych określanych przez czas do zdarzenia (ang. *time-to-event*) użyto metody Kaplana-Meiera. Wartości hazardów względnych obliczono przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, z wykorzystaniem czynników stratyfikacji takich samych jak w przypadku randomizacji, natomiast istotność pomiędzy grupami analizowano za pomocą dwustronnego testu log-rank. Należy też podkreślić, że dodatkowe punkty końcowe zostały przeanalizowane pod warunkiem osiągnięcia istotności w ocenie głównego punktu końcowego.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jakiegokolwiek analizowanego w próbie leku.

Przebieg pacjentów w ramach badania *ELEVATE-TN* podsumowano w tabeli poniżej (przedstawiono tylko informacje dla grup AKA i OBI+CHB – nie uwzględniono grupy AKA+OBI, która jednak jest włączona w ogólnej liczebności chorych poddanych skryningowi i randomizacji).

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Status	AKA, n (%*)	OBI+CHB, n (%*)
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania	675 (100%)	
Wykluczenie z badania zgodnie z kryteriami doboru	140 (20,7%)	
Randomizacja	535 (79,3%)	
Populacja ITT (ocena skuteczności i bezpieczeństwa)	179 (100%)	177 (100%)
Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia ogółem	1 (0,6%)	8 (4,5%)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia</div> <div style="width: 350px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Progresja choroby</div> <div style="width: 150px;">0 (0,0%)</div> <div style="width: 100px;">0 (0,0%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Wycofanie zgody na udział w badaniu</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)</div> <div style="width: 100px;">5 (2,8%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Zgon</div> <div style="width: 150px;">0 (0,0%)</div> <div style="width: 100px;">2 (1,1%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Niespełnienie kryteriów kwalifikacji</div> <div style="width: 150px;">0 (0,0%)</div> <div style="width: 100px;">1 (0,6%)<sup>2</sup></div> </div> </div> </div>		
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie i zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa	179 (100%) <sup>1</sup>	169 (95,5%)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.)</b>		
Zakończenie leczenia ogółem	36 (20,1%)	32 (18,1%)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Zakończenie leczenia</div> <div style="width: 350px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">AEs</div> <div style="width: 150px;">16 (8,9%)</div> <div style="width: 100px;">25 (14,1%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Progresja choroby</div> <div style="width: 150px;">7 (3,9%)</div> <div style="width: 100px;">3 (1,7%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Decyzja badacza</div> <div style="width: 150px;">5 (2,8%)</div> <div style="width: 100px;">1 (0,6%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Wycofanie zgody na udział w badaniu</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)</div> <div style="width: 100px;">1 (0,6%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Utrata z obserwacji</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)</div> <div style="width: 100px;">1 (0,6%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Zgon</div> <div style="width: 150px;">3 (1,7%)</div> <div style="width: 100px;">1 (0,6%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Decyzja pacjenta</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)</div> <div style="width: 100px;">0 (0,0%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Z powodu zespołu Richtera</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)</div> <div style="width: 100px;">0 (0,0%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Z powodu przerwy w leczeniu &gt;28 dni</div> <div style="width: 150px;">1 (0,6%)<sup>3</sup></div> <div style="width: 100px;">0 (0,0%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 150px;">Z powodu ryzyka krwawienia</div> <div style="width: 150px;">0 (0,0%)</div> <div style="width: 100px;">0 (0,0%)</div> </div> </div> </div>		
Pacjenci pozostający w badaniu i otrzymujący leczenie po dacie odcięcia danych	142 (79,3%)	137 (77,4%)
Pacjenci po przejściu do monoterapii AKA z uwagi na potwierdzoną progresję choroby	Nie dotyczy	45 (25,4%)

Status	AKA, n (%*)	OBI+CHB, n (%*)
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>		
Zakończenie leczenia ogółem	55 (30,7%)	40 (22,6%)
Zakończenie leczenia	Zgon	7 (3,9%)
	AEs	22 (12,3%)
	Utrata z obserwacji	1 (0,6%)
	Progresja choroby	14 (7,8%)
	Wycofania zgody	2 (1,1%)
	Decyzja badacza	6 (3,4%)
	Inne	3 (1,7%)
Pacjenci pozostający w badaniu i otrzymujący leczenie po dacie odcięcia danych	124 (69,3%)	0 <sup>^^</sup>

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

<sup>^^</sup> ten schemat leczenia w prezentowanej dacie odcięcia danych ukończyło łącznie 137 (77,4%) chorych;

1 u 1 pacjenta z grupy AKA+OBI progresja choroby nastąpiła przed otrzymaniem leczenia obinutuzumabem; pacjent ten został uwzględniony w analizach bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w monoterapii;

2 chory został poddany randomizacji, jednak jednocześnie wykryto u niego chłoniaka z komórek płaszczka;

3 z uwagi na występującą trombocytopenię 4. stopnia, a następnie identyfikację zalegającej masy w jelitach i ich perforację.

W ramach skryningu przeanalizowano 675 pacjentów, z czego 535 (79,3%) chorych zostało poddanych randomizacji. Do grupy AKA przydzielono w jej wyniku 179 pacjentów, natomiast do grupy OBI+CHB 177 chorych, z czego co najmniej jedną dawkę analizowanych leków otrzymało odpowiednio 179 (100%) i 169 (95,5%) chorych. Biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji przedwcześnie leczenie zakończyło 30,7% pacjentów z grupy monoterapii AKA i 22,6% z grupy kontrolnej. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii były AEs, odpowiednio 12,3% i 14,7%. Z obserwacji utracono tylko po 1 pacjencie w każdej z grup. Po dacie odcięcia danych w grupie AKA pozostało w badaniu i otrzymywało terapię 124 (69,3%) chorych. Na podstawie danych z krótszego okresu obserwacji można stwierdzić, że 55 (31%) ze 177 chorych w grupie OBI+CHB wymagało kolejnej linii terapii i 45 z nich (82%) przeszło (z ang. *crossed-over*) na monoterapię AKA z uwagi na potwierdzoną przez IRC progresję choroby.

Jakość badania *ELEVATE-TN* oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych według tego narzędzia przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółową ocenę zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-TN* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
MRD oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
TTNT oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1:1, wykorzystując centralny internetowy i głosowy system komputerowy. Dodatkowo, wprowadzono stratyfikację randomizacji względem obecności lub braku delekcji 17p, skali ECOG (wynik: 0-1 vs 2) oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia lub inny region). Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z zasadą ITT – w populacji pacjentek, które zostały poddane randomizacji, a z obserwacji utracono po jednym pacjencie z obu analizowanych w niniejszym raporcie grup. Pomimo braku zaślepienia w badaniu ryzyko związane z oceną głównych analizowanych punktów końcowych oceniono jako niskie – OS i TTNT są obiektywnymi punktami końcowymi, a PFS, jak i odpowiedź na leczenie były oceniane przez IRC, która była zaślepiena. W przypadku analiz PFS, ORR i MRD w ocenie badaczy, a także oceny bezpieczeństwa ryzyko określono jako średnie. Nie stwierdzono również, by przedstawione zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania oraz plan analizy statystycznej, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

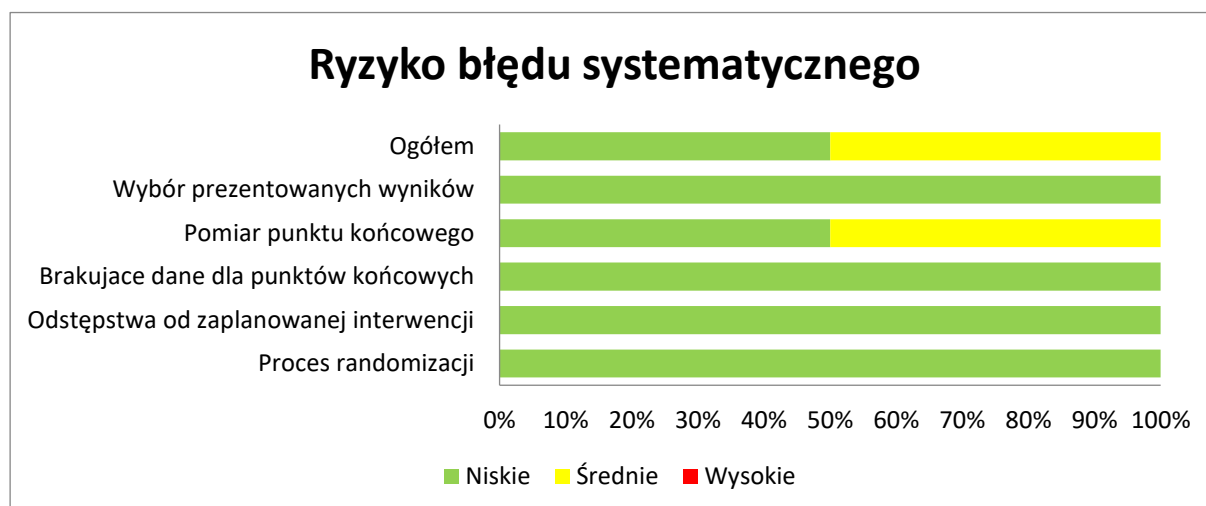


Przedstawiona powyżej ocena RoB2 dotyczy analiz przeprowadzonych w populacji ITT. Biorąc natomiast pod uwagę pierwszą podgrupę docelową dla niniejszego raportu, [REDAKTOWANE] że ocena RoB2 nie byłaby zbyt obciążona, gdyż chorzy ci stanowili 66,5% pacjentów z grupy AKA i 65,5% z grupy OBI+CHB. Dla drugiej docelowej podgrupy, [REDAKTOWANE], obciążenie ryzykiem błędu systematycznego jest większe, gdyż stanowili oni 12,8% pacjentów w grupie AKA oraz 14,1% w grupie OBI+CHB. [REDAKTOWANE].

Zauważenia wymaga również, że ocena RoB2 będzie różna dla kolejnych analiz statystycznych w zależności od przyjętego okresu obserwacji – w ramach dopuszczonego po wystąpieniu progresji choroby w grupie OBI+CHB *cross-over* na monoterapię AKA przeszło 45 (82% z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii) chorych z tej grupy, co może powodować, że ocena OS w dłuższym okresie obserwacji będzie obciążona większym ryzykiem błędu systematycznego. Ponadto w dłuższym okresie obserwacji może dojść również do większej utraty chorych. W obu wspomnianych podgrupach nieznana jest wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna, a także przepływ pacjentów w ich obrębie, więc jest prawdopodobne, że ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie randomizacji, jak i brakujących danych, mogłaby dla nich być niższa niż w populacji ITT.

Ocenę jakości badania w populacji ITT według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-TN* według skali ROB2.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badania *ELEVATE-TN*. Ogółem do próby włączono nieleczonych wcześniej pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wymagającą leczenia zgodnego z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL). Uwzględniano pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub  $> 18$  i  $< 65$  lat, u których dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min z użyciem wzoru Cockcroft-Gaulta i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS. Diagnostykę w zakresie antygenu CD20 przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) musiała spełniać określone kryteria, podobnie jak określenie aktywności choroby wg iwCLL z 2008 r. Wymagano, aby chorzy charakteryzowali się stopniem sprawności 0, 1 lub 2 wg ECOG i występowała u nich prawidłowa czynność hematologiczna oraz wątroby i nerek, którą określano za pomocą odpowiednich wartości parametrów laboratoryjnych. Uwzględnieni pacjenci musieli stosować powszechnie uznane metody antykoncepcyjne.

Z udziału w próbie dyskwalifikowało pacjentów jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL, przy czym dozwolona była wcześniejsza radioterapia miejscowa. Kryterium wykluczenia była także brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją. Kolejnymi czynnikami uniemożliwiającymi udział pacjentów w próbie były także choroby współtowarzyszące (takie jak: chłoniak OUN lub białaczka, białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera w wywiadzie czy nowotwory złośliwe z wyjątkiem sprecyzowanych przez badaczy, które zostały dopuszczone) oraz zdefiniowane rodzaje wcześniejszej terapii, w tym duży zabieg chirurgiczny lub szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku czy stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K. Z udziału w badaniu wykluczała również ciąża i karmienie piersią, bycie uczestnikiem innego badania klinicznego bądź choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogły zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu.

Szczegółowe kryteria doboru pacjentów w próbie *ELEVATE-TN* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania ELEVATE-TN.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nieleczona wcześniej, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (iwCLL)</li> <li>▪ Rozpoznanie CD20 przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej następujące kryteria diagnostyczne (iwCLL): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koekspresją <math>\geq 1</math> markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5</li> <li>– Prolimfocyty <math>\leq 55\%</math> limfocytów we krwi</li> <li>– Obecność <math>\geq 5 \times 10^9</math> limfocytów B/l (<math>5000/\mu\text{l}</math>) we krwi obwodowej (w jakimkolwiek punkcie od diagnozy)</li> </ul> </li> <li>▪ Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> kryteriów iw-CLL: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Postępująca niewydolność szpiku, objawiające się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina <math>&lt; 10\text{g/dl}</math>) i/lub trombocytopenii (PLT <math>&lt; 100000/\mu\text{l}</math>)</li> <li>– Masywne (tj. <math>\geq 6</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony</li> <li>– Masywne węzły chłonne (tj. <math>\geq 10</math> cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia</li> <li>– Postępująca limfocytoza ze wzrostem <math>&gt; 50\%</math> w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>) <math>&lt; 6</math> miesięcy. LDT obliczano przez ekstrapolację regresją liniową ALC (<i>absolute lymphocyte counts</i>) uzyskanych w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi <math>&lt; 30 \times 10^9/\text{l}</math> (<math>30000/\mu\text{l}</math>) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) zostały wykluczone</li> <li>– Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona)</li> <li>▪ Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją</li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Niezamierzona utrata masy ciała ≥10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu</li> <li>✓ Znaczne zmęczenie (stan sprawności ECOG 2, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)</li> <li>✓ Gorączka &gt;100,5°F lub 38,0°C przez ≥2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia</li> <li>✓ Nocne poty trwające &gt;1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia</li> </ul> </li> </ul>	
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 65 lat lub</li> <li>- &gt; 18 i &lt; 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ współchorobowość w geriatrycznej skali CIRS &gt;6</li> <li>✓ klirens kreatyniny 30-69 ml/min z użyciem wzoru Cockcroft-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ ECOG 0-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z odpowiednią czynnością hematologiczną, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANC ≥750 komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,75 \times 10^9/l</math>) albo ≥ 500 komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,50 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną</li> <li>- Liczba PLT ≥50000 komórek/<math>\mu</math>l (<math>50 \times 10^9/l</math>) lub ≥30000 komórek/<math>\mu</math>l (<math>30 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji</li> <li>- AST i ALT w surowicy ≤3,0×GGN</li> <li>- Bilirubina całkowita ≤1,5×GGN</li> <li>- Szacunkowy CrCl ≥30 ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)</li> </ul> </li> <li>▪ Stan zdrowia umożliwiający otrzymanie jakiegokolwiek leczenia ambulatoryjnego, diagnostyki laboratoryjnej oraz oceny radiologicznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka</li> <li>▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera podejrzewany w wywiadzie</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenie hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (&gt;20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej &gt;20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak sterydowe stosowanie w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania &gt;20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub</li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce skojarzonej terapii obinutuzumabu i chlorambucylu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy</li> <li>▪ Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później</li> <li>▪ Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie terapii i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych</li> </ul> </li> </ul>	<p>stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego</li> <li>– Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry</li> <li>– Odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby</li> </ul> </li> <li>▪ Znacząca choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakakolwiek choroba serca lub 4 wg NYHA lub QTc &gt;480 ms podczas skryningu</li> <li>▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit</li> <li>▪ Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylnie leczenie przeciwniektoryjne</li> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie</li> <li>▪ Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B</li> <li>– Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim</li> </ul> </li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)</li> <li>▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropukonem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol)</li> <li>▪ Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A</li> <li>▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>▪ Cięża lub karmienie piersią</li> <li>▪ Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrazić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrazić badaniu</li> <li>▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym</li> </ul>

### 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-TN*.

Tabela 11. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, AKA vs OBI+CHB badanie *ELEVATE-TN*.

Charakterystyka wyjściowa	AKA N = 179	OBI+CHB N = 177
<b>Wiek [lata]</b>		
Mediana (IQR)	70,0 (66,0; 75,0)	71,0 (67,0; 76,0)
<b>Wiek, n (%)</b>		
≥75	50 (27,9%)	52 (29,4%)
≥65	151 (84,4%)	153 (86,4%)
<65	28 (15,6%)	24 (13,6%)
Klirens kreatyniny 30-69 ml/min	4 (2,2%)	7 (4,0%)
<65 <sup>1,2</sup> Wynik w skali CIRS – G >6	21 (11,7%)	15 (8,5%)
Dowolne z dwóch powyższych	24 (13,4%)	20 (11,3%)
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>		
Pochodzenie hiszpańskie lub latynosi	11 (6%)	11 (6%)
Inni niż pochodzenia hiszpańskiego i latynosi	156 (87%)	156 (88%)
bd.	12 (7%)	10 (6%)
<b>Region, n (%)</b>		
Ameryka Północna	70 (39%)	61 (35%)
Ameryka Południowa	8 (5%)	7 (4%)
Europa Zachodnia	42 (24%)	52 (29%)
Europa Centralna i Wschodnia	46 (26%)	40 (23%)
Australia i Nowa Zelandia	13 (7%)	17 (10%)
<b>Płeć, n (%)</b>		
Kobiety	68 (38,0%)	71 (40,1%)
Mężczyźni	111 (62,0%)	106 (59,9%)

Charakterystyka wyjściowa	AKA N = 179	OBI+CHB N = 177
<b>Ocena sprawności w skali ECOG*, n (%)</b>		
0-1	165 (92,2%)	167 (94,4%)
2	14 (7,8%)	10 (5,6%)
<b>Wskaźnik CLL-IPI**· n (%)</b>		
0-1 (niskie ryzyko)	4 (2,2%)	5 (2,8%)
2-3 (średnie ryzyko)	18 (10,1%)	25 (14,1%)
4-6 (wysokie ryzyko)	134 (74,9%)	119 (67,2%)
7-10 (bardzo wysokie ryzyko)	20 (11,2%)	23 (13,0%)
<b>Stopień klasyfikacji Rai, n (%)</b>		
0	0 (0,0%)	1 (0,6%)
I	48 (26,8%)	50 (28,2%)
II	44 (24,6%)	48 (27,1%)
III	50 (27,9%)	40 (22,6%)
IV	37 (20,7%)	38 (21,5%)
<b>Cechy wysokiego ryzyka, n (%)</b>		
Delecja chromosomu 17p13.1	16 (8,9%)	16 (9,0%)
Delecja chromosomu 11q22.3	31 (17,3%)	33 (18,6%)
Niezmutowany gen <i>IgHV</i>	119 (66,5%)	116 (65,5%)
Mutacja genu <i>TP53</i>	19 (10,6%)	21 (11,9%)
Złożony kariotyp – ogółem	31 (17,3%)	32 (18,1%)
Złożony kariotyp		
Delecja chromosomu 17p13.1	8 (4,5%)	7 (4,0%)
Bez delecji chromosomu 17p13.1	23 (12,8%)	25 (14,1%)
Delecja chromosomu 17p13.1 i/lub mutacja genu <i>TP53</i>	23 (12,8%)	25 (14,1%)



Charakterystyka wyjściowa	AKA N = 179	OBI+CHB N = 177
Delecja chromosomu 17p13.1 i mutacja genu <i>TP53</i>	12 (6,7%)	12 (6,8%)
Delecja chromosomu 17p13.1, delecja chromosomu 11q22-3, mutacja genu <i>TP53</i> lub niezmutowany gen <i>IgHV</i>	129 (72%)	129 (73%)
Delecja chromosomu 17p13.1, mutacja genu <i>TP53</i> lub delecja chromosomu 11q22.3	52 (29%)	55 (31%)
<b>Badania krwi, n (%)</b>		
Jakakolwiek cytopenia na początku badania	85 (47,5%)	77 (43,5%)
Stężenie hemoglobiny ≤11,0 g/dl	68 (38,0%)	69 (39,0%)
Liczba płytek krwi ≤100000/μl	33 (18,4%)	34 (19,2%)
Bezwzględna liczba neutrofilii ≤1500 /μl	10 (5,6%)	5 (2,8%)
Klirens kreatyniny <60 ml/min	48 (26,8%)	56 (31,6%)
B <sub>2</sub> -mikroglobuliny > 3,5 mg/l	140 (78%)	132 (75%)
<b>Inne, mediana</b>		
Wynik w skali CIRS-G***	6,0 (IQR: 3,0; 8,0) <sup>3</sup>	5,5 (IQR: 4,0; 8,0) <sup>3</sup>
Klirens kreatyniny ml/min	75 (IQR: 58,0; 98,0)	70 (IQR: 55,0; 90,0)
Bezwzględna liczba neutrofilii, ×10 <sup>9</sup> komórek/l	5,5 (zakres: 0,0-102,1)	5,9 (zakres: 0,3-95,6)
Liczba płytek krwi, ×10 <sup>9</sup> komórek/l	140,5 (zakres: 16,0-370,0)	149,0 (zakres: 25,0-554,0)
Stężenie hemoglobiny	11,5 (zakres: 6,5-17,2)	11,6 (zakres: 7,1-15,5)
Czas od wstępnej diagnozy (w miesiącach)	24,4 (IQR: 7,0; 30,7)	30,7 (IQR: 9,4; 64,2)

1 12 pacjentów nie spełniało kryteriów kwalifikacyjnych: wiek <65, wynik w skali CIRS-G >6 lub klirens kreatyniny= 30-69 ml/min;

2 wartości procentowe dotyczą całej populacji w grupie leczonej;

3 dane dla odpowiednio, n = 115, n = 118 chorych z grupy, AKA i OBI+CHB;

\* Eastern Cooperative Oncology Group;

\*\* Międzynarodowy Indeks Prognostyczny przewlekłej białaczki limfocytowej (z ang. *international prognostic index*);

\*\*\* raportowanie nie było wymagane u wszystkich pacjentów.

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *ELEVATE-TN* były zbliżone w analizowanych grupach. Mediana wieku w grupie AKA wynosiła 70 lat, a w grupie kontrolnej 71 lat. Najwięcej pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, odpowiednio 84,4% i 86,4%. Wśród pacjentów w wieku  $< 65$  lat, najczęściej jako współchorobowość występował wynik w skali CIRS – G  $> 6$  pkt (12 pacjentów w tym przedziale wiekowym zostało włączonych przez błąd podczas rekrutacji i nie posiadało jednej z wymaganych współchorobowości). Większość analizowanych pacjentów była mężczyznami oraz zamieszkiwała Amerykę Północną. Najwięcej chorych charakteryzowało się 0-1 stopniem sprawności według ECOG – 92,2% w grupie AKA i 94,4% w grupie OBI+CHB.

W przypadku wskaźnika CLL-IPP (z ang. *international prognostic index*), który uwzględnia stadium zaawansowania choroby, wiek, obecność mutacji *IgHV*, stężenie  $\beta$ -2-mikroglobuliny w surowicy oraz obecność mutacji del17p i/lub *TP53* najwięcej pacjentów w obu analizowanych podgrupach wykazywało wysokie ryzyko określone liczbowo 4-6, 74,9% w grupie AKA w porównaniu do 67,2% w grupie terapii skojarzonej OBI+CHB. Ponadto największy odsetek chorych miał stopień I klasyfikacji Rai. Warto zauważyć, że jednym z kryteriów włączenia do badania było spełnienie  $\geq 1$  z kryteriów wg iwCLL z 2008.

Kolejnym porównywanym parametrem brany pod uwagę przy charakterystyce wyjściowej pacjentów były cechy wysokiego ryzyka genetycznego. Największy odsetek pacjentów miał niezmutowany status genu *IgHV*, odpowiednio 66,5% w grupie AKA i 65,5% w grupie kontrolnej – taka mutacja wiąże się z ryzykiem braku odpowiedzi na immunochemioterapię i gorszym rokowaniem w porównaniu do pacjentów z obecną mutacją *IgHV*. Z kolei delecja 17p występowała odpowiednio u 8,9% i 9,0% pacjentów, a mutacja genu *TP53* u 10,6% i 11,9%, łącznie bardzo wysokie ryzyko cytogenetyczne (del17p i/lub mutacją *TP53*) związane z brakiem odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn odnotowano u 12,8% chorych w grupie AKA i 14,1% pacjentów w grupie OBI+CHB.

W ocenie badań hematologicznych u największego odsetka pacjentów występowała jakakolwiek cytopenia na początku badania (47,5% w grupie AKA i 43,5% w grupie kontrolnej), stężenie hemoglobiny  $\leq 11,0$  g/dl (odpowiednio 38,0% vs 39,0%), a także  $B_2$ -mikroglobuliny  $> 3,5$  mg/l (odpowiednio 78% vs 75%).

Mediana wyniku w skali CIRS-G wynosiła w grupie monoterapii akalabrutynibem 6,0, a w grupie OBI+CHB 5,5, natomiast mediana klirensu kreatyniny odpowiednio 75 i 70 ml/min. Z kolei mediana stężenie hemoglobiny mieściła się w zakresie 6,5-17,2 w grupie AKA i 7,1-15,5 w grupie kontrolnej. W grupie AKA mediana czasu od diagnozy wynosiła 24,4 miesiąca, a w grupie OBI+CHB 30,7 miesiąca.

### 5.2.3 Zgodność populacji badania *ELEVATE-TN* z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

[Redacted content]




[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego i aktualnie obowiązującego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania *ELEVATE-TN* (ocena wiarygodności zewnętrznej) – chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego.

Kryteria	Kryteria w proponowanym programie lekowym dotyczącym AKA	Kryteria w aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym obinutuzumabu*	Główne kryteria selekcji w badaniu <i>ELEVATE-TN</i>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Kryteria	Kryteria w proponowanym programie lekowym dotyczącym AKA	Kryteria w aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym obinutuzumabu*	Główne kryteria selekcji w badaniu <i>ELEVATE-TN</i>
			

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *ELEVATE-TN* pacjenci zostali poddani randomizacji do trzech grup (randomizacja w stosunku 1:1:1), otrzymujących odpowiednio terapię skojarzoną akalabrutynib+obinutuzumab (AKA+OBI), akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA) oraz terapię skojarzoną obinutuzumab+chlorambucyl (OBI+CHB), z których w niniejszym raporcie opisano jedynie AKA i OBI+CHB.

Terapie były podawane w 28-dniowych cyklach. AKA podawany był doustnie w dawce 100 mg dwa razy dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W grupie OBI+CHB stosowano OBI podawany dożylnie w następującym schemacie: w 1. dniu 1. cyklu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15. dniu w dawce 1000 mg, natomiast w cyklach 2-6 w 1. dniu w dawce 1000 mg. Z kolei CHB podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego z 6 cykli. U pacjentów z grupy OBI+CHB ze stwierdzoną przez IRC progresją choroby możliwy był *cross-over* na monoterapię AKA. Na leczenie AKA przeszło 45 (82% z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii) chorych z grupy kontrolnej.

Szczegółowa charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *ELEVATE-TN* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *ELEVATE-TN*

	AKA	OBI+CHB
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKA w monoterapii podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OBI podawany dożylnie w schemacie: w 1. dniu 1. cyklu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15. dniu w dawce 1000 mg, natomiast w cyklach 2-6 w 1. dniu w dawce 1000 mg</li> <li>CHB podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego z 6 cykli</li> <li>OBI i CHB podawane były przez 6 cykli</li> </ul>

W publikacji *Sharman 2020* (mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca) zaznaczono, że mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,2% (IQR: 96,5%; 99,9%) dla monoterapii AKA, 100% (IQR: 100%; 100%) dla leczenia OBI i 95,2% (IQR: 76,0%; 100%) dla terapii CHB. Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021a* podano, że w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiąca w grupie AKA ekspozycja na leczenie wyniosła 45,7 miesiąca (zakres: 0,3-59,3) i 5,6 miesiąca (zakres: 0,9-7,4)

w grupie OBI+CHB. W analizowanym badaniu dopuszczano czasowe opóźnienie przyjęcia kolejnej dawki leku, zmniejszenie dawki przyjmowanych leków oraz całkowite zaprzestanie prowadzonej terapii – przesłanki wskazujące na konieczność przerwania leczenia związaną z jego toksycznością określano zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.03 lub wyższa. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sharman 2020*, opóźnienie dawki zastosowano u 30,7% chorych leczonych AKA, 13,0% pacjentów otrzymujących OBI i 23,7% chorych stosujących CHB – najczęstszą przyczyną były AEs, odpowiednio 15,6%, 12,4% i 21,9%. Odpowiednio w tych grupach redukcja dawki wystąpiła u 13,4%, 0% (w badaniu nie była możliwa redukcja dawki obinutuzumabu) i 30,8% pacjentów. W grupie AKA najczęstszą przyczyną redukcji dawki był błąd pacjenta (*patient error*, 7,3%), a dla chlorambucylu zdarzenia niepożądane (28,4%). Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu *ELEVATE-TN*.

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Mediana względnej intensywności dawki (IQR) <sup>^</sup> [%]	99,2 (IQR: 96,5; 99,9)	OBI: 100 (IQR: 100; 100) CHB: 95,2 (IQR: 76,0; 100)
Mediana ekspozycji na leczenie (zakres) [mies.]	45,7 (0,3-59,3)	5,6 (0,9-7,4)
Opóźnienie dawki (%)	55 (30,7%)	OBI: 22 (13,0%) CHB: 40 (23,7%)
Redukcja dawki	24 (13,4%)	OBI:- CHB: 40 (23,7%)

<sup>^</sup> mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca;

<sup>#</sup> mediana okresu obserwacji 46,9 miesiąca.

Zasady dotyczące opóźnienia dawki, jej redukcji oraz całkowitego zaprzestania terapii zaprezentowano szczegółowo w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Dopuszczalne modyfikacje leczenia w badaniu *ELEVATE-TN*.

	AKA	OBI	CHB
Opóźnienie podania dawki	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie mogło zostać wstrzymane z powodu wystąpienia jakiegokolwiek niemożliwej do opanowania toksyczności <math>\geq 3</math> stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem na okres maksymalnie 28 dni od podania dawki wywołującej toksyczność</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie mogło zostać wstrzymane z uwagi na wystąpienie cytopenii <math>\geq 3</math> stopnia na okres maksymalnie 4 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie mogło zostać wstrzymane z uwagi na wystąpienie cytopenii <math>\geq 3</math> stopnia na okres maksymalnie 4 tygodni</li> </ul>



	AKA	OBI	CHB
Modyfikacja dawkowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modyfikacja dawki leku dopuszczalna była, jeśli stwierdzono:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezwzględną liczbę neutrofilii 4 stopnia (&lt;500/<math>\mu</math>l) przez &gt;7 dni (czynniki wzrostu neutrofilii były dozwolone zgodnie z wytycznymi ASCO, a użycie musiało być odnotowane w formularzu opisu przypadku [CRF]);</li> <li>○ zmniejszenie liczby płytek krwi 3 stopnia w obecności znaczącego krwawienia</li> <li>○ zmniejszenie liczby płytek krwi 4 stopnia</li> <li>○ nudności, wymioty lub biegunka 3 lub 4 stopnia, utrzymujące się pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego i/lub przeciwbiegunkowego</li> <li>○ jakkolwiek toksyczność 4 stopnia lub niemożliwa do opanowania toksyczność 3 stopnia</li> </ul> </li> <li>▪ Dopuszczano następujące modyfikacje dawki AKA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1-2 modyfikacja – wstrzymanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia <math>\leq 1</math> toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie leczenia w wyjściowej dawce</li> <li>○ 3 modyfikacja – wstrzymanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia <math>\leq 1</math> toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie terapii w dawce 100 mg doustnie raz dziennie</li> </ul> </li> <li>▪ W przypadku redukcji dawki AKA z uwagi na występującą toksyczność związaną z leczeniem nie wymagano ponownego zwiększenia dawki. Jednocześnie, jeśli w okresie <math>\geq 4</math> tyg. chory tolerował zmniejszoną dawkę leku możliwe było jej zwiększenie do kolejnego zalecanego poziomu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modyfikacja dawki leku nie była dozwolona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dopuszczono następujące modyfikacje dawki CHB:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pierwszego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 75% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii <math>\leq 2</math> lub wartości wyjściowej</li> <li>○ W przypadku drugiego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 50% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii <math>\leq 2</math> lub wartości wyjściowej</li> </ul> </li> </ul>

	AKA	OBI	CHB
Przerwanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia toksyczności <math>\geq 3</math> stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem utrzymującej się <math>&gt;28</math> dni, chyba że została ona oceniona i zaakceptowana przez monitor kliniczny</li> <li>▪ 4 modyfikacja leczenie – przerwanie leczenie AKA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku przerywania leczenia OBI u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie CHB (aż do 6 cykli leczenia CHB)</li> <li>▪ Leczenie przerywano także w przypadkach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego</li> <li>○ Objawów związanych z wlewem stopnia 4</li> <li>○ Objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku</li> <li>○ W przypadku wystąpienia cytopenii <math>\geq 3</math> stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia <math>\leq 2</math> w ciągu 4 tygodni</li> <li>○ Wystąpienia toksyczności <math>\geq 2</math> stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia <math>\leq 1</math> lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku przerywania leczenia CHB u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie OBI (aż do 6 cykli leczenia OBI)</li> <li>▪ W przypadku trzeciego epizodu cytopenii przerwanie leczenia CHB</li> <li>▪ Leczenie przerywano także w przypadkach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego</li> <li>○ Objawów związanych z wlewem stopnia 4</li> <li>○ Objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku</li> <li>○ W przypadku wystąpienia cytopenii <math>\geq 3</math> stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia <math>\leq 2</math> w ciągu 4 tygodni</li> <li>○ Wystąpienia toksyczności <math>\geq 2</math> stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia <math>\leq 1</math> lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni</li> </ul> </li> </ul>

Dodatkowo w badaniu *ELEVATE-TN* podano także informacje na temat kolejnej terapii stosowanej po leczeniu analizowanym w badaniu – otrzymało ją 6,1% chorych z grupy AKA i 5,6% pacjentów z grupy OBI+CHB. Szczegółowe informacje przedstawia kolejna tabela.

Tabela 16. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu *ELEVATE-TN*.

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Chorzy, którzy otrzymali $\geq 1$ kolejną terapię	11 (6,1%)	10 (5,6%) <sup>^^</sup>
Bendamustyna	2 (1,1%)	3 (1,7%)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	5 (2,8%)	5 (2,8%)
Ibrutinib	1 (0,6%)	6 (3,4%)
Wenetoklaks	2 (1,1%)	0 (0%)

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Cyklosporyna	1 (0,6%)	0 (0%)
RCHOP	4 (2,2%)	0 (0%)
FCR	1 (0,6%)	0 (0%)
CVP	1 (0,6%)	0 (0%)
Steroidy	1 (0,6%)	1 (0,6%)
OBI+CHB	2 (1,1%)	0 (0%)
PI3K	1 (0,6%)	0 (0%)
Inne <sup>^</sup>	3 (1,7%)	0 (0%)

<sup>^</sup> metotreksat (n = 1), radioterapia (n = 1) i produkt vindesine (n = 1);

<sup>^^</sup> na leczenie AKA przeszło 45 (25,4%) chorych z grupy kontrolnej.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *ELEVATE-TN* było **przeżycie bez progresji choroby** (PFS, z ang. *progression-free survival*, zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami iwCLL 2008 lub zgonu) **oceniane przez niezależną komisję** (IRC, z ang. *independent review committee*) dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHB. Drugorzędowym punktem końcowym było PFS oceniane przez IRC dla porównania AKA vs OBI+CHB. Dodatkowo analizowano także **PFS oceniane przez badaczy** oraz **odpowiedź na leczenie** ocenianą zarówno **przez IRC**, jak i **przez badaczy** (w tym ORR, definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku, odpowiedź częściową ze strony węzłów chłonnych [z ang. *nodular partial response*] lub częściową odpowiedzią). Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią całkowitą niepełną odbudową hematologiczną, częściową odpowiedzią ze strony węzłów chłonnych lub odpowiedzią częściową. Do oceny wymienionych punktów końcowych użyto kryteriów iwCLL 2008, przy czym izolowana limfocytoza nie była uznawana za progresję choroby bez innych dowodów. Kryteria odpowiedzi na leczenie iwCLL 2008 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie iwCLL 2008 używane w badaniu *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne® (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
<b>Odpowiedź całkowita</b>	$< 4 \times 10^9/l$	Normokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	Liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/l$ Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ Hemoglobina $> 11,0$ g/dL <sup>^</sup>
<b>Odpowiedź całkowita z niepełną odbudową hematologiczną</b>	$< 4 \times 10^9/l$	Ubogokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	Utrzymująca się niedokrwistość, małopłytkowość lub neutropenia związana z toksycznością leczenia
<b>Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi</b>	Odpowiedź całkowita z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym odzwierciedlających chorobę resztkową			
<b>Odpowiedź częściowa</b>	$< 5 \times 10^9/l$ lub spadek $\geq 50\%$ od oceny początkowej	Nieoceniany	Zmniejszenie $\geq 50\%$ limfadenopatii <sup>®</sup> i/lub powiększenia wątroby lub śledziona	Liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/l$ LUB Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ lub poprawa $\geq 50\%$ od oceny początkowej LUB

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpiczek kostny	Badanie fizykalne <sup>®</sup> (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
				Hemoglobina > 11,0 g/dL lub poprawa o 50% od oceny początkowej <sup>^</sup>
				Liczba neutrofilii > 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l LUB
<b>Odpowiedź częściowa z limfocytacją</b>	< 5 × 10 <sup>9</sup> /l i spadek o < 50% od oceny początkowej	Nieoceniany	Zmniejszenie o ≥ 50% limfadenopatii <sup>&amp;</sup> i/lub powiększenia wątroby lub śledziony	Liczba płytek krwi > 100 × 10 <sup>9</sup> /l lub poprawa o 50% od oceny początkowej LUB Hemoglobina > 11,0 g/dL lub poprawa o 50% od oceny początkowej <sup>^</sup>
<b>Choroba stabilna</b>	Brak progresji choroby i nieosiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie			
			Pojawienie się nowych zmian lub pojawienie się hepato- lub splenomegalii LUB	Spadek liczby płytek krwi o ≥ 50% od oceny początkowej wtórny do CLL LUB
<b>Progresja choroby</b>	Wzrost o ≥ 50% od oceny początkowej i ≥ 5000 limfocytów/μl	Nieoceniany (poza rozpoznaniem progresji stwierdzonej na podstawie postępujących cytopenii)	Powiększenie limfadenopatii o ≥ 50% LUB Powiększenie hepatomegalii o ≥ 50% LUB Powiększenie splenomegalii o ≥ 50%	Spadek poziomu hemoglobiny o > 2 g/dl od oceny początkowej wtórny do CLL

Odpowiedź całkowita: spełnione wszystkie kryteria i brak głównych objawów CLL; odpowiedź częściowa: spełnione ≥ 2 kryteria dot. limfadenopatii, splenomegalii, hepatomegalii lub liczby limfocytów + spełnione jedno kryterium dot. liczby neutrofilii, płytek krwi lub poziomu hemoglobiny; częściowa odpowiedź z limfocytacją: obecność limfocytozy + zmniejszenie o ≥ 50% limfadenopatii i/lub powiększenia wątroby lub śledziony + spełnione jedno kryterium dot. liczby neutrofilii, płytek krwi lub poziomu hemoglobiny; progresja choroby: spełnione ≥ 1 kryterium lub transformacja do nowotworu o bardziej agresywnej histologii, np. zespół Richtera; przy stwierdzeniu progresji choroby na podstawie postępującej cytopenii wymagane było potwierdzenie przy użyciu biopsji szpiku; nie rozpoznawano progresji przy stwierdzeniu izolowanej limfocytozy związanej z leczeniem bez towarzyszących jej objawów;

<sup>®</sup> w przypadku wcześniejszych nieprawidłowości można było posłużyć się badaniem tomografii komputerowej brzucha, miednicy i klatki piersiowej;

<sup>&</sup> w odniesieniu do sumy ≤ 6 węzłów chłonnych lub do największego wymiaru powiększonych węzłów chłonnych wykrytych przed rozpoczęciem terapii przy braku powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i braku nowych powiększonych węzłów chłonnych;

<sup>^</sup> bez przetoczeń produktów krwiopochodnych, bez konieczności stosowania egzogennych czynników wzrostu.

Innymi ocenianymi punktami końcowymi były: **czas do rozpoczęcia następnej linii terapii** (zdefiniowany jako czas od randomizacji do włączenia leczenia CLL nieujętego w protokole badania, do pierwszej dawki akalabrutynibu w monoterapii u pacjentów włączonych pierwotnie do grupy OBI+CHB lub do zgonu) i **przeżycie całkowite** (definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny), a także PROs, trwała poprawa hematologiczna i ocena minimalnej choroby resztkowej. Zaplanowano również analizy we wcześniej zdefiniowanych podgrupach w porównaniu AKA+OBI vs OBI+CHB i AKA vs OBI+CHB, natomiast analizy pomiędzy ramionami AKA+OBI i AKA wykonywane były *post hoc*.

Calquence<sup>®</sup> (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Jeśli nie zaznaczono inaczej, prezentowane dane pochodzą z publikacji głównej *Sharman 2020* (mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca, data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.), natomiast inne przedstawiono z doniesień konferencyjnych *Sharman 2019* (dodatkowe dane względem publikacji głównej) oraz *Sharman 2021* i *Sharman 2021a* (abstraktów lub prezentacji do nich; informacje z dłuższego okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca [zakres: 0,0-59,4]), a także *Walker 2021*, w których zamieszczono informacje z okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.). Przedstawiono tylko porównanie AKA vs OBI+CHB. Gdzie było to możliwe, wyróżniano wyniki dla populacji docelowej niniejszego raportu, [REDACTED]

### 5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez niezależną komisję (IRC). Analizę *interim* zaplanowano w momencie wystąpienia 111 zdarzeń progresji lub zgonu w ocenie IRC (67% zdarzeń wymaganych w analizie końcowej) bądź po upływie 24 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta – ponieważ wystąpiło tylko 107 zdarzeń, przeprowadzono ją na podstawie warunku związanego z okresem obserwacji.

Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>			
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]; liczba zdarzeń (zgon, progresja choroby <sup>#</sup> )	NO (34,2; NDO) <sup>^</sup> ; 5, 9	22,6 (20,2; 27,6); 11, 82	<b>0,20 (0,13; 0,30), p &lt; 0,0001</b>
24-miesięczny PFS (95% CI)	87% (81%; 92%)	47% (39%; 55%)	
30-miesięczny PFS <sup>^^</sup>	82%	34%	-
Mediana czasu do progresji lub zgonu <sup>@</sup> , n (IQR) [miesiące]	13,9 (5,7; 23,4) dla 26 pacjentów	16,4 (11,8; 21,0) dla 93 pacjentów	
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^^^</sup></b>			
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	NO	27,8	<b>0,19 (0,13; 0,28), p &lt; 0,0001</b>
36-miesięczny PFS <sup>@@</sup>	84%	37%	
48-miesięczny PFS	78%	25%	-

IQR – rozstęp międzykwartyłowy, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

^ w tekście publikacji wartość ta była opisana także jako mediana (zakres), ale na wykresie oznaczono ją jako 95% CI i to oznaczenie przyjęto za prawidłowe, zgodnie z innymi danymi przedstawionymi w publikacji;

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2019*;

^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

# dane z dokumentu *EPAR 2020*;

© oceniane u pacjentów po progresji choroby lub w przypadku zgonu: 26 chorych w grupie AKA i 93 w grupie OBI+CHB;

©© dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021a*.

Mediana PFS w grupie OBI+CHB w krótszym okresie obserwacji wynosiła 22,6 (95% CI: 20,2; 27,6) miesiąca, a w grupie AKA nie została osiągnięta. Oszacowany 30-miesięczny PFS w grupie AKA wynosił 82%, a w grupie pacjentów otrzymujących obinutuzumab i chlorambucyl prawie 35%. Ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w grupie AKA było znamienne, o ok. 80% niższe w porównaniu do grupy OBI+CHB, HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30),  $p < 0,0001$ . Podobne wnioskowanie dotyczy okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, gdzie HR wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28),  $p < 0,0001$ , a 48-miesięczny PFS 78% w grupie AKA i 25% w grupie OBI+CHB.

Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI); mediana PFS [miesiące]
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





### 5.4.1.1 PFS w ocenie badaczy

W badaniu *ELEVATE-TN* przeżycie bez progresji choroby, poza analizą przez niezależną komisję, oceniali także sami badacze. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. PFS w ocenie badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AKA, n = 179 mediana (zakres) [miesiące]	OBI+CHB, n = 177 mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.)</b>		
NO (NDO, NDO)	27,8 (22,6; 28,8)	<b>0,16 (0,10; 0,27), p &lt; 0,0001</b>
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>		
bd.	27,8 (bd.)	<b>0,19 (0,13; 0,28), p &lt; 0,0001</b>

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021a*.

Mediana PFS w grupie AKA w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB wyniosła 27,8 (95% CI: 22,6; 28,8) miesiąca. Porównanie ryzyka progresji choroby lub zgonu było zbliżone do analizy głównej – w grupie AKA było istotnie, o ok. 84% niższe niż w grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem, HR = 0,16 (95% CI: 0,10; 0,27), p < 0,0001. Potwierdzają to dane dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca – HR wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28), p < 0,0001. Dla tego okresu 48-miesięczny PFS wyniósł 78% w grupie AKA i 25% w grupie OBI+CHB.

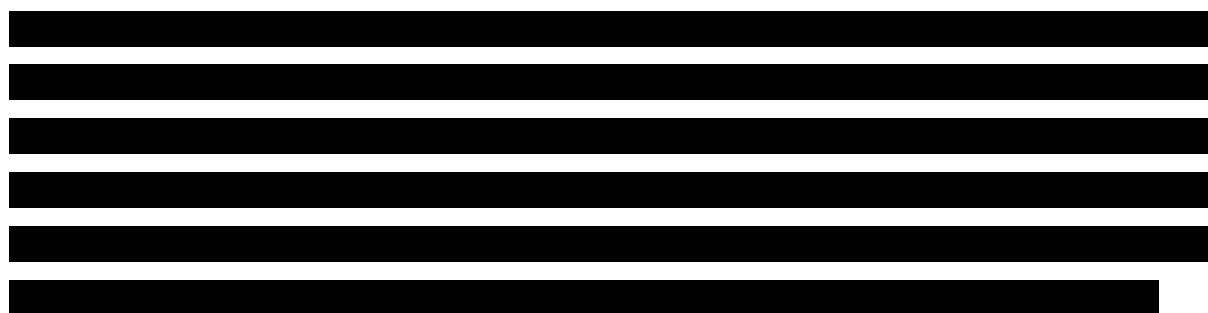


Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI); mediana PFS [miesiące]
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^^</sup></b>			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI); mediana PFS [miesiące]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu *ELEVATE-TN*. Należy wskazać, że na ocenę OS może wpływać *cross-over* dopuszczony w badaniu po progresji choroby – w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca z grupy OBI+CHB na leczenie monoterapią AKA przeszło 45 (82%) z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii. Zaznaczyć również trzeba, że dane są niedojrzałe – w krótszym okresie obserwacji wystąpiło tylko 9 zgonów w grupie AKA i 11 zgonów w grupie kontrolnej, a obserwowane 48-miesięczne przeżycie wynosi 88%, więc zdarzeń zgonów było niewiele.

Tabela 22 Przeżycie całkowite; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*).

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>			
Mediana OS (zakres) [miesiące]; liczba zdarzeń <sup>^</sup>	NO (NDO, NDO); 9	NO (NDO, NDO); 11	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,1556
24-miesięczny OS (95% CI)	95% (90%; 97%)	92% (82%; 95%)	-
30-miesięczny OS*	94%	90%	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^^</sup></b>			
Mediana OS (zakres) [miesiące]	bd.	bd.	0,95 (0,52; 1,74), p = 0,9164
48-miesięczny OS	88%	88%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

<sup>^</sup> dane z dokumentu *EPAR 2020*;

<sup>^^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

\* dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2019*.

Mediana przeżycia całkowitego w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta w żadnej z dwóch przedstawianych grup. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami, HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27), p = 0,1556. 24-miesięczne przeżycie całkowite w grupie AKA oszacowano na 95% (95% CI: 90%; 97%), a w grupie OBI+CHB na 92% (95% CI: 82%; 95%). W przypadku okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca HR dla OS wyniósł 0,95 (95% CI: 0,52; 1,74), p = 0,9164. Z kolei 48-miesięczny OS wyniósł 88% tak w grupie AKA, jak i w grupie OBI+CHB.

### 5.4.3 Odpowiedź na leczenie

Dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie ocenianej przez niezależną komisję w badaniu *ELEVATE-TN* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) <sup>^^</sup>	153/179 (85,5% [95% CI: 80%^; 90%^])	139/177 (78,5%)	1,09 (0,99; 1,20); p = 0,0898; p = 0,08 <sup>^</sup>	0,07 (-0,01; 0,15); p = 0,0870
Odpowiedź całkowita	1/179 (0,6%)	8/177 (4,5%)	<b>0,12 (0,02; 0,98); p = 0,0476</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01); NNH = 26 (14; 141); p = 0,0169</b>
Całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną	0/179 (0,0%)	0/177 (0,0%)	-	-
Częściowa odpowiedź	150/179 (83,8%)	128/177 (72,3%)	<b>1,16 (1,04; 1,30); p = 0,0097</b>	<b>0,11 (0,03; 0,20); NNT = 9 (5; 34); p = 0,0083</b>
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi	2/179 (1,1%)	3/177 (1,7%)	0,66 (0,11; 3,90); p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,6436
Choroba stabilna	8/179 (4,5%)	15/177 (8,5%)	0,53 (0,23; 1,21); p = 0,1320	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1236

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Sharman 2020*;

<sup>^^</sup> definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią niepełną odbudową hematologiczną, odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (z ang. *nodular partial response*) lub częściową odpowiedzią.

ORR odnotowano numerycznie u wyższego odsetka pacjentów w grupie AKA względem grupy OBI+CHB, odpowiednio 85,5% vs 78,5% - różnica ta nie była na granicy istotności statystycznej, jednak nie przekroczyła tego progu - wartość HR wyniosła 1,09 (95% CI: 0,99; 1,20), a wartość p = 0,0898 (p = 0,08 zgodnie z danymi z badania). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 1 pacjenta w grupie AKA i 8 w grupie OBI+CHB. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA,

RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,98), p = 0,0476, NNH = 26 (95% CI: 14; 141). U żadnego chorego niezależna komisja nie stwierdziła całkowitej odpowiedzi z niepełną odbudową hematologiczną. Prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej było istotnie wyższe w grupie akalabrutynibu w porównaniu do grupy OBI+CHB, RB = 1,16 (95% CI: 1,04; 1,30), p = 0,0097, NNT = 9 (95% CI: 5; 34). Wyniki dla pozostałych wskaźników odpowiedzi (częściowej odpowiedzi z guzkami limfoidalnymi, odpowiedzi ogółem oraz choroby stabilnej) nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami interwencji.





### 5.4.3.1 Ocena odpowiedzi klinicznej przez badaczy

Ocenę odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie prowadzili także badacze. Wyniki oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25 Odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN (Sharman 2020)*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)**	160/179 (89%)	146/177 (82%)	1,08 (1,00; 1,18); p = 0,0627	0,07 (0,00; 0,14); p = 0,0600
Odpowiedź całkowita	13/179 (7%)	23/177 (13%)	0,56 (0,29; 1,07); p = 0,0783	-0,06 (-0,12; 0,01); p = 0,0720
Całkowita odpowiedź niepełną odbudową hematologiczną	1/179 (1%)	0/177 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,34); p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4768
Częściowa odpowiedź	138/179 (77%)	112/177 (63%)	<b>1,22 (1,06; 1,40); p = 0,0049</b>	<b>0,14 (0,04; 0,23); NNT = 8 (5; 23); p = 0,0040</b>
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi	8/179 (4%)	11/177 (6%)	0,72 (0,30; 1,75); p = 0,4662	-0,02 (-0,06; 0,03); p = 0,4639
Choroba stabilna	4/179 (2%)	16/177 (9%)	<b>0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109</b>	<b>-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050</b>
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)**	161*/179 (89,9%)	148*/177 (82,5%)	1,08 (0,99; 1,17); p = 0,0796; <b>p = 0,035<sup>^</sup></b>	0,06 (-0,01; 0,13); p = 0,0768
Odpowiedź całkowita^^	20*/179 (11,2%)	23*/177 (13,0%)	0,86 (0,49; 1,51); p = 0,5985	-0,02 (-0,09; 0,05); p = 0,5980
Odpowiedź częściowa	145*/179 (81,0%)	124*/177 (69,5%)	<b>1,16 (1,03; 1,30); p = 0,0173</b>	<b>0,11 (0,02; 0,20); NNT = 10 (6; 48); p = 0,0155</b>
Choroba stabilna	4*/179 (2,2%)	16*/177 (9,0%)	<b>0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109</b>	<b>-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050</b>
Progresja choroby	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	RR = 0,99 (0,20; 4,83); p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9889

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bd.	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43); p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2282

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

\*\* definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią niepełną odbudową hematologiczną, odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (z ang. *nodular partial response*) lub częściową odpowiedzią.

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

^^ w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* podano, że odsetki chorych z odpowiedzią całkowitą oraz odpowiedzią całkowitą niepełną odbudową hematologiczną wynosiły dla grupy AKA odpowiednio 10,6% i 0,6%, a dla grupy OBI+CHB odpowiednio 12,4% i 0,6% – obliczone dla tych wartości RB były nieistotne i wyniosły odpowiednio 0,85 (0,48; 1,52), p = 0,5922 i 0,99 (0,06; 15,69), p = 0,9936;

W ocenie badaczy w krótszym okresie obserwacji prawdopodobieństwo odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi całkowitej z niepełną odbudową hematologiczną (stwierdzoną u jednego pacjenta w grupie AKA), częściowej odpowiedzi z guzkami limfoidalnymi, a także ORR było zbliżone między grupami. Prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej było w grupie AKA istotnie, o ponad 20%, wyższe w porównaniu do grupy OBI+CHB, RB = 1,22 (95% CI: 1,06; 1,40), p = 0,0049, NNT = 8 (95% CI: 5; 23). Z kolei u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy AKA stwierdzono chorobę stabilną: RB = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,72), p = 0,0109, co może wynikać z faktu, że znacznie większy odsetek pacjentów w tej grupie miał stwierdzoną odpowiedź częściową na leczenie. Podobne wyniki dla odpowiedzi częściowej i choroby stabilnej odnotowano dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, RB = 1,16 (95% CI: 1,03; 1,30), p = 0,0173 i RB = 0,25 (95% CI: 0,08; 0,72), p = 0,0109. Jak podali badacze, w dłuższym okresie obserwacji istotnie więcej pacjentów uzyskało ORR podczas monoterapii akalubrutynibem (p = 0,035) – p obliczone przez autorów niniejszego raportu nie przekroczyło jednak progu istotności statystycznej. ██████████

#### 5.4.4 Minimalna choroba resztkowa (MRD)

W badaniu *ELEVATE-TN* podano także informacje na temat minimalnej choroby resztkowej u pacjentów z odpowiedzią całkowitą i całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną – dane te prezentuje kolejna tabela.

Tabela 26. Niewykrywalne minimalne choroba resztkowa; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.)</b>				
Eradykacja minimalnej choroby resztkowej (krew obwodowa lub szpik kostny)	1/14 (7%)	14/23 (61%)	<b>RB = 0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285</b>	<b>-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p &lt; 0,0001</b>
Eradykacja minimalnej choroby resztkowej (krew obwodowa)	0/14 (0%)	5/23 (22%)	0,15 (0,01; 2,45) p = 0,1806	<b>-0,22 (-0,41; -0,03) p = 0,0258</b>
Eradykacja minimalnej choroby resztkowej (szpik kostny)	1/14 (7%)	14/23 (61%)	<b>RB = 0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285</b>	<b>-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p &lt; 0,0001</b>
Minimalna choroba resztkowa	8/14 (57%)	1/23 (4%)	<b>RR = 13,14 (1,83; 94,23); p = 0,0104</b>	<b>0,53 (0,26; 0,80); NNH = 2 (2; 4); p = 0,0001</b>
Brak danych	5/14 (36%)	8/23 (35%)	1,03 (0,42; 2,52); p = 0,9540	0,01 (-0,31; 0,33); p = 0,9542
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>				
Eradykacja minimalnej choroby resztkowej	2/20 (10%)	2/23 (9%)	RB = 1,15 (0,18; 7,43); p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19); p = 0,8837
Minimalna choroba resztkowa	10/20 (50%)	9/23 (39%)	RR = 1,28 (0,65; 2,50); p = 0,4748	0,11 (-0,19; 0,41); p = 0,4722
Brak danych	8/20 (40%)	12/23 (52%)	0,77 (0,39; 1,49); p = 0,4330	-0,12 (-0,42; 0,17); p = 0,4206

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021*.

W krótszym okresie obserwacji w grupie AKA istotnie mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą i całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną uzyskał eradykację minimalnej choroby resztkowej w krwi obwodowej lub szpiku kostnym, RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,80), p = 0,0285 (taki sam wynik dała ocena eradykacji minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym), natomiast u istotnie większego odsetka stwierdzono minimalną chorobę resztkową, RR = 13,14 (95% CI: 1,83; 94,23), p = 0,0104. W dłuższym okresie obserwacji efekt ten został wytracony i różnice między analizowanymi interwencjami nie były istotne: RB = 1,15 (95% CI: 0,18; 7,43); p = 0,8833.

#### 5.4.5 Trwała poprawa hematologiczna

W ocenianym badaniu autorzy nie podali dokładnej definicji trwałej poprawy hematologicznej. Wskazano, że utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 90%, a w grupie OBI+CHB 50%, ale różnice te były nieistotne, RB = 1,80 (95% CI: 0,79; 4,11), p



= 0,1633. Taka sama poprawa stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 65% vs 49%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią odpowiednio 88% vs 50% – w pierwszym przypadku różnice nie były znamienne (RB = 1,31 [95% CI: 0,98; 1,76], p = 0,0677), natomiast w drugim były istotne statystycznie (RB = 1,76 [95% CI: 1,24; 2,50], p = 0,0016).

Tabela 27. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią	9*/10 (90%)	3*/6 (50%)	1,80 (0,79; 4,11) p = 0,1633	0,40 (-0,04; 0,84) p = 0,0756
Utrzymująca się poprawa stężenie hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią	44*/68 (65%)	36*/73 (49%)	1,31 (0,98; 1,76) p = 0,0677	0,15 (-0,01; 0,32) p = 0,0616
Utrzymująca się poprawa liczby płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią	29*/33 (88%)	18*/36 (50%)	<b>1,76 (1,24; 2,50)</b> <b>p = 0,0016</b>	<b>0,38 (0,18; 0,58)</b> <b>NNT = 3 (2; 6)</b> <b>p = 0,0002</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 5.4.6 Czas do następnego leczenia (TTNT)

Jak podano w publikacji *Sharman 2020*, 11 (6%) pacjentów z grupy AKA i 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB wymagało wdrożenia kolejnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup. Zastosowanie akalabrutynibu powoduje opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej: HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40), p < 0,0001.

Tabela 28. Czas do następnego leczenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>			
Mediana czasu do następnego leczenia	NO	NO	<b>0,24 (0,15; 0,40), p &lt; 0,0001</b>

#### 5.4.7 PROs

W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) (skala 0-52, niższa wartość oznacza większe zmęczenie, klinicznie znacząca poprawa  $\geq +3$ ) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) (skala 0-100, niższa wartość oznacza gorszą jakość życia, klinicznie znacząca poprawa  $> +8$ ). Ocenę

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

wykonano u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem tych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS  $\leq 34$ ). Wykonano także analizę czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS (TTD, z ang. *clinically meaningful deterioration*, zmiana  $\leq -3$ ).

Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło wyjściowo 449 chorych (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 141), a GHS 450 pacjentów (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 142). Łącznie ciężkie zmęczenie występowało u 151 chorych, 56 pacjentów z grupy AKA i 42 chorych z grupy OBI+CHB, wszyscy wypełnili wyjściowo oba kwestionariusze. W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) i w przypadku **kwestionariusza GFS** wyniosła 2,76 (n = 136) w AKA oraz 1,26 (n = 121) w OBI+CHB, a w przypadku **GHS** odpowiednio: 5,35 (n = 137) oraz 2,53 (n = 122). Poprawa utrzymała się do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 (n = 81) oraz 3,86 (n = 38) dla **GFS** i 7,01 (n = 82) oraz 2,41 (n = 38) dla **GHS**. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem.

Mediana czasu do **klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS** była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca, p = 0,0376.

Tabela 29. PROs; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Parametr	AKA (N = 157 dla GFS, N = 157 dla GHS)	OBI+CHB (N = 141 dla GFS, N = 142 dla GHS)	P
Poprawa GFS w 4. tyg. [pkt]	2,76 (n = 136)	1,26 (n = 121)	bd.
Poprawa GHS w 4. tyg. [pkt]	5,35 (n = 137)	2,53 (n = 122)	bd.
Poprawa GFS w 96. tyg. [pkt]	4,94 (n = 81)	3,86 (n = 38)	bd.
Poprawa GHS w 96. tyg. [pkt]	7,01 (n = 82)	2,41 (n = 38)	bd.
Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS [mies.]	16,9 <sup>^</sup>	5,7	<b>0,0376</b>

## 5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *ELEVATE-TN* przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę jakiegokolwiek analizowanego w próbie leku. Jeśli nie zaznaczono inaczej, prezentowane dane pochodziły z publikacji głównej *Sharman 2020* (mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca, data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.), natomiast inne przedstawiono z doniesień konferencyjnych *Sharman 2021* i *Sharman 2021a* (abstraktów lub prezentacji do nich), w których zamieszczono informacje z okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.).

Cześć dodatkowych analiz bezpieczeństwa zaprezentowano w załączniku.

### 5.5.1 Jakiegokolwiek AEs

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania jakiegokolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Tabela 30. Jakiegokolwiek AEs; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia	170/179 (95,0%)	167/169 (98,8%)	<b>0,96 (0,93; 1,00); p = 0,0382</b>	<b>-0,04 (-0,07; 0,00); NNT = 27 (14; 397); p = 0,0360</b>
Jakiegokolwiek AEs w $\geq 3$ stopniu nasilenia	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	<b>0,71 (0,60; 0,85); p = 0,0002</b>	<b>-0,20 (-0,30;-0,10); NNT = 5 (4; 10); p &lt;0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno jakiegokolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia, jak i jakiegokolwiek AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 1,00), p = 0,0382, NNT = 27 (95% CI: 14; 397) i RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,85), p = 0,0002, NNT = 5 (95% CI: 4; 10).

#### 5.5.1.1 Poszczególne AEs

Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs zarówno bez względu na stopień nasilenia jak i  $\geq 3$  stopnia nasilenia zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 31. Poszczególne AEs – bez względu na stopień nasilenia i  $\geq 3$  stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN.

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				$\geq 3$ stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>								
Ból głowy	66/179 (36,9%)	20/169 (11,8%)	<b>3,12 (1,98; 4,91);</b> p < 0,0001	<b>0,25 (0,16; 0,34);</b> NNH = 4 (3; 7); p < 0,0001	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Biegunka	62/179 (34,6%)	36/169 (21,3%)	<b>1,63 (1,14; 2,31);</b> p = 0,0069	<b>0,13 (0,04; 0,23);</b> NNH = 8 (5; 25); p = 0,0050	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Neutropenia	19/179 (10,6%)	76/169 (45,0%)	<b>0,24 (0,15; 0,37);</b> p < 0,0001	<b>-0,34 (-0,43; -0,26);</b> NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	17/179 (9,5%)	70/169 (41,4%)	<b>0,23 (0,14; 0,37);</b> p < 0,0001	<b>-0,32 (-0,41; -0,23);</b> NNH = 4 (3; 5); p < 0,0001
Zmęczenie	33/179 (18,4%)	29/169 (17,2%)	1,07 (0,68; 1,69); p = 0,7560	0,01 (-0,07; 0,09); p = 0,7556	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Urazy	27/179 (15,1%)	7/169 (4,1%)	<b>3,64 (1,63; 8,14);</b> p = 0,0016	<b>0,11 (0,05; 0,17);</b> NNH = 10 (6; 21); p = 0,0004	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ból stawów	28/179 (15,6%)	8/169 (4,7%)	<b>3,30 (1,55; 7,05);</b> p = 0,0020	<b>0,11 (0,05; 0,17);</b> NNH = 10 (6; 22); p = 0,0006	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Kaszel	33/179 (18,4%)	15/169 (8,9%)	<b>2,08 (1,17; 3,68);</b> p = 0,0124	<b>0,10 (0,02; 0,17);</b> NNH = 11 (6; 41); p = 0,0085	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie górnych dróg oddechowych	33/179 (18,4%)	14/169 (8,3%)	<b>2,23 (1,24; 4,01);</b> p = 0,0077	<b>0,10 (0,03; 0,17);</b> NNH = 10 (6; 33); p = 0,0047	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nudności	40/179 (22,3%)	53/169 (31,4%)	0,71 (0,50; 1,01); p = 0,0596	-0,09 (-0,18; 0,00); p = 0,0570	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawroty głowy	21/179 (11,7%)	10/169 (5,9%)	1,98 (0,96; 4,09); p = 0,0636	0,06 (0,00; 0,12); p = 0,0536	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ból pleców	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); p = 0,0985	0,06 (-0,01; 0,12); p = 0,0896	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zaparcia	20/179 (11,2%)	17/169 (10,1%)	1,11 (0,60; 2,05); p = 0,7364	0,01 (-0,05; 0,08); p = 0,7358	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Reakcja związane z wlewem	0/179 (0,0%)	67/169 (39,6%)	<b>0,01 (0,00; 0,11); p = 0,0005</b>	<b>-0,40 (-0,47; -0,32); NNT = 3 (3; 4); p &lt; 0,0001</b>	0/179 (0,0%)	9/169 (5,3%)	<b>0,05 (0,00; 0,85); p = 0,0380</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,02); NNT = 19 (12; 56); p = 0,0032</b>
Wymioty	22/179 (12,3%)	19/169 (11,2%)	1,09 (0,61; 1,95); p = 0,7620	0,01 (-0,06; 0,08); p = 0,7616	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Gorączka	12/179 (6,7%)	35/169 (20,7%)	<b>0,32 (0,17; 0,60); p = 0,0004</b>	<b>-0,14 (-0,21; -0,07); NNT = 8 (5; 15) p = 0,0001</b>	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Małopłytkowość	13/179 (7,3%)	24/169 (14,2%)	<b>0,51 (0,27; 0,97); p = 0,0404</b>	<b>-0,07 (-0,13; 0,00); NNT = 15 (8; 225); p = 0,0362</b>	5/179 (2,8%)	20/169 (11,8%)	<b>0,24 (0,09; 0,61); p = 0,0031</b>	<b>-0,09 (-0,14; -0,04); NNT = 12 (7; 28); p = 0,0011</b>
Obrzęk obwodowy	16/179 (8,9%)	12/169 (7,1%)	1,26 (0,61; 2,58); p = 0,5300	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,5272	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ból kończyn	11/179 (6,1%)	7/169 (4,1%)	1,48 (0,59; 3,74); p = 0,4027	0,02 (-0,03; 0,07); p = 0,3961	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	22/179 (12,3%)	8/169 (4,7%)	<b>2,60 (1,19; 5,67); p = 0,0167</b>	<b>0,08 (0,02; 0,13); NNH = 14 (8; 57) p = 0,0104</b>	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Niedokrwistość	25/179 (14,0%)	20/169 (11,8%)	1,18 (0,68; 2,04); p = 0,5543	0,02 (-0,05; 0,09); p = 0,5525	12/179 (6,7%)	12/169 (7,1%)	0,94 (0,44; 2,04); p = 0,8840	0,00 (-0,06; 0,05); p = 0,8840
Wysypka	25/179 (14,0%)	8/169 (4,7%)	<b>2,95 (1,37; 6,36); p = 0,0058</b>	<b>0,09 (0,03; 0,15); NNH = 11 (7; 31); p = 0,0026</b>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dreszcze	8/179 (4,5%)	14/169 (8,3%)	0,54 (0,23; 1,25); p = 0,1513	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1459	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	17/179 (9,5%)	7/169 (4,1%)	2,29 (0,98; 5,39); p = 0,0571	0,05 (0,00; 0,11); p = 0,0452	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie płuc	13/179 (7,3%)	5/169 (3,0%)	2,45 (0,89; 6,74); p = 0,0813	0,04 (0,00; 0,09); p = 0,0655	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Zmniejszony apetyt	10/179 (5,6%)	13/169 (7,7%)	0,73 (0,33; 1,61); p = 0,4316	-0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,4309	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Duszność	12/179 (6,7%)	17/169 (10,1%)	0,67 (0,33; 1,35); p = 0,2616	-0,03 (-0,09; 0,02); p = 0,2593	3/179 (1,7%)	3/169 (1,8%)	0,94 (0,19; 4,61); p = 0,9434	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9434
Transformacja Richter <sup>^</sup>	5/179 (3%)	1/177** (1%)	4,94 (0,58; 41,89) p = 0,1427	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0999	bd.	bd.	bd.	bd.
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)^^</b>								
Biegunka	72/179 (40,2%)	36/169 (21,3%)	<b>1,89 (1,34; 2,65); p = 0,0003</b>	<b>0,19 (0,09; 0,28); NNH = 6 (4; 11); p &lt; 0,0001</b>	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Ból głowy	68/179 (38,0%)	20/169 (11,8%)	<b>3,21 (2,04; 5,04); p &lt; 0,0001</b>	<b>0,26 (0,18; 0,35); NNH = 4 (3; 6); p &lt; 0,0001</b>	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Neutropenia	22/179 (12,3%)	76/169 (45,0%)	<b>0,27 (0,18; 0,42); p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,33 (-0,42;-0,24); NNT = 4 (3; 5); p &lt; 0,0001</b>	20/179 (11,2%)	70/169 (41,4%)	<b>0,27 (0,17; 0,42); p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,30 (-0,39;-0,22); NNT = 4 (3; 5); p &lt; 0,0001</b>
Zmęczenie	39/179 (21,8%)	30/169 (17,8%)	1,23 (0,80; 1,88); p = 0,3470	0,04 (-0,04; 0,12); p = 0,3436	2/179 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,94 (0,13; 6,63); p = 0,9539	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9539
Ból stawów	35/179 (19,6%)	8/169 (4,7%)	<b>4,13 (1,97; 8,65); p = 0,0002</b>	<b>0,15 (0,08; 0,21); NNH = 7 (5; 13); p &lt; 0,0001</b>	2/179 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,94 (0,13; 6,63); p = 0,9539	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9539
Kaszel	40/179 (22,3%)	15/169 (8,9%)	<b>2,52 (1,45; 4,39); p = 0,0011</b>	<b>0,13 (0,06; 0,21); NNH = 8 (5; 17); p = 0,0004</b>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46/179 (25,7%)	16/169 (9,5%)	<b>2,71 (1,60; 4,61); p = 0,0002</b>	<b>0,16 (0,08; 0,24); NNH = 7 (5; 12); p &lt; 0,0001</b>	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Nudności	41/179 (22,9%)	53/169 (31,4%)	0,73 (0,52; 1,04); p = 0,0779	-0,08 (-0,18; 0,01); p = 0,0753	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	0,94 (0,02; 47,33); p = 0,9772	0,00 (-0,01; 0,01); p = 1,0000
Reakcje związane z wlewem	0/179 (0,0%)	68/169 (40,2%)	<b>0,01 (0,00; 0,11); p = 0,0004</b>	<b>-0,40 (-0,48;-0,33); NNT = 3 (3; 4); p &lt; 0,0001</b>	0/179 (0,0%)	10/169 (5,9%)	<b>0,04 (0,00; 0,76); p = 0,0317</b>	<b>-0,06 (-0,10;-0,02); NNT = 17 (11; 46); p = 0,0017</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przeliczono na łączną liczbę pacjentów w grupie podaną w publikacji;

^ mediana czasu do wystąpienia transformacji Richtera wynosiła dla wszystkich analizowanych w badaniu grup 4,7 miesiąca (IQR: 1,3; 11,7);

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*.

W grupie AKA vs OBI+CHB istotnie częściej w krótszym okresie obserwacji występowały następujące AEs bez względu na stopień nasilenia: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91],  $p < 0,0001$ ), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31],  $p = 0,0069$ ), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14],  $p = 0,0016$ ), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05],  $p = 0,0020$ ), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68],  $p = 0,0124$ ), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01],  $p = 0,0077$ ), zakażenie dróg moczowych (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67],  $p = 0,0167$ ) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI: 1,37; 6,36],  $p = 0,0058$ ). Istotność ta w dłuższym okresie obserwacji utrzymała się dla biegunki i bólu głowy, odpowiednio RR = 1,89 (95% CI: 1,34; 2,65),  $p = 0,0003$  i RR = 3,21 (95% CI: 2,04; 5,04),  $p < 0,0001$ , a także bólu stawów (RR = 4,13 [95% CI: 1,97; 8,65],  $p = 0,0002$ ), kaszlu (RR = 2,52 [95% CI: 1,45; 4,39],  $p = 0,0011$ ) i zakażenia górnych dróg oddechowych (RR = 2,71 [95% CI: 1,60; 4,61],  $p = 0,00202$ ). Z kolei znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem odnotowano neutropenię (RR = 0,24 [95% CI: 0,15; 0,37],  $p < 0,0001$ ), reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,11],  $p = 0,0005$ ; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), gorączkę (RR = 0,32 [95% CI: 0,17; 0,60],  $p = 0,0004$ ) oraz małopłytkowość (RR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97],  $p = 0,0404$ ). Podobnie dla neutropenii i reakcji związanych z wlewem było okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,42),  $p < 0,0001$  i RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,11),  $p = 0,0004$  (zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem).

Natomiast w ocenie ryzyka poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków w ramach krótszego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wszystkie istotne statystycznie różnice odnotowano na korzyść akalabrutynibu. Znamienne rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,37],  $p < 0,0001$ ), reakcje związane z wlewem (RR = 0,05 [95% CI: 0,00; 0,85],  $p = 0,0380$ ; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem) oraz małopłytkowość (RR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,61],  $p = 0,0031$ ). Podobnie wnioski dotyczą neutropenii i reakcji związanych z dłuższego okresu obserwacji, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,42),  $p < 0,0001$  i RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,76),  $p = 0,0317$  (zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem).



### 5.5.1.2 AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania

W poniższych tabelach zostały przedstawione wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych u  $\geq 10\%$  pacjentów w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Tabela 32. AEs  $\geq 10\%$  pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				$\geq 3$ stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Pacjenci z $\geq 1$ AE	162/179 (90,5%)	167/169 (98,8%)	<b>0,92 (0,87; 0,96);</b> p = 0,0006	<b>-0,08 (-0,13; -0,04);</b> NNT = 13 (8; 27); p = 0,0004	50/179 (27,9%)	117/169 (69,2%)	<b>0,40 (0,31; 0,52);</b> p < 0,0001	<b>-0,41 (-0,51; -0,32);</b> NNT = 3 (2; 4); p < 0,0001
Ból głowy	61/179 (34,1%)	20/169 (11,8%)	<b>2,88 (1,82; 4,56);</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,14; 0,31);</b> NNH = 5 (4; 8); p < 0,0001	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Biegunka	45/179 (25,1%)	36/169 (21,3%)	1,18 (0,80; 1,73); p = 0,3985	0,04 (-0,05; 0,13); p = 0,3959	0/179 (0,0%)	3/169 (1,8%)	0,13 (0,01; 2,59); p = 0,1841	-0,02 (-0,04; 0,00); p = 0,1252
Neutropenia	12/179 (6,7%)	76/169 (45,0%)	<b>0,15 (0,08; 0,26);</b> p < 0,0001	<b>-0,38 (-0,47; -0,30);</b> NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	12/179 (6,7%)	70/169 (41,4%)	<b>0,16 (0,09; 0,29);</b> p < 0,0001	<b>-0,35 (-0,43; -0,26);</b> NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001
Zmęczenie	25/179 (14,0%)	29/169 (17,2%)	0,81 (0,50; 1,33); p = 0,4119	-0,03 (-0,11; 0,04); p = 0,4116	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Urazy	23/179 (12,8%)	6/169 (3,6%)	<b>3,62 (1,51; 8,67);</b> p = 0,0039	<b>0,09 (0,04; 0,15);</b> NNH = 11 (7; 28); p = 0,0012	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Nudności	29/179 (16,2%)	53/169 (31,4%)	<b>0,52 (0,35; 0,77);</b> p = 0,0012	<b>-0,15 (-0,24; -0,06);</b> NNT = 7 (5; 16); p = 0,0008	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawroty głowy	13/179 (7,3%)	10/169 (5,9%)	1,23 (0,55; 2,72); p = 0,6144	0,01 (-0,04; 0,07); p = 0,6125	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	0/179 (0,0%)	67/169 (39,6%)	<b>0,01 (0,00; 0,11);</b> p = 0,0005	<b>-0,40 (-0,47; -0,32);</b> NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	0/179 (0,0%)	9/169 (5,3%)	<b>0,05 (0,00; 0,85);</b> p = 0,0380	<b>-0,05 (-0,09; -0,02);</b> NNT = 19 (12; 56); p = 0,0032
Kaszel	20/179 (11,2%)	15/169 (8,9%)	1,26 (0,67; 2,38); p = 0,4778	0,02 (-0,04; 0,09); p = 0,4747	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Małopłytkowość	8/179 (4,5%)	24/169 (14,2%)	<b>0,31 (0,15; 0,68); p = 0,0033</b>	<b>-0,10 (-0,16;-0,04); NNT = 11 (7; 28); p = 0,0017</b>	3/179 (1,7%)	20/169 (11,8%)	<b>0,14 (0,04; 0,47); p = 0,0013</b>	<b>-0,10 (-0,15;-0,05); NNT = 10 (7; 21); p = 0,0001</b>
Ból stawów	17/179 (9,5%)	8/169 (4,7%)	2,01 (0,89; 4,53); p = 0,0935	0,05 (-0,01; 0,10); p = 0,0814	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Gorączka	7/179 (3,9%)	34/169 (20,1%)	<b>0,19 (0,09; 0,43); p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,16 (-0,23;-0,10); NNT = 7 (5; 11); p &lt; 0,0001</b>	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Zaparcia	11/179 (6,1%)	17/169 (10,1%)	0,61 (0,29; 1,27); p = 0,1850	-0,04 (-0,10; 0,02); p = 0,1814	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Niedokrwistość	20/179 (11,2%)	20/169 (11,8%)	0,94 (0,53; 1,69); p = 0,8468	-0,01 (-0,07; 0,06); p = 0,8469	11/179 (6,1%)	12/169 (7,1%)	0,87 (0,39; 1,91); p = 0,7202	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,7204
Dreszcze	5/179 (2,8%)	14/169 (8,3%)	<b>0,34 (0,12; 0,92); p = 0,0330</b>	<b>-0,05 (-0,10;-0,01); NNT = 19 (10; 147); p = 0,0251</b>	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19/179 (10,6%)	14/169 (8,3%)	1,28 (0,66; 2,47); p = 0,4600	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,4565	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Wymioty	16/179 (8,9%)	19/169 (11,2%)	0,80 (0,42; 1,49); p = 0,4762	-0,02 (-0,09; 0,04); p = 0,4760	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Ból pleców	19/179 (10,6%)	14/169 (8,3%)	1,28 (0,66; 2,47); p = 0,4600	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,4565	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Wysypka	18/179 (10,1%)	7/169 (4,1%)	<b>2,43 (1,04; 5,67); p = 0,0402</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11); NNH = 17 (9; 173); p = 0,0297</b>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ocenie ryzyka wystąpienia AEs u  $\geq 10\%$  pacjentów w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania bez względu na stopień nasilenia wykazano, że istotnie częściej w grupie AKA versus OBI+CHB występowały ból głowy, urazy i wysypka. Znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem występowały natomiast: AEs ogółem, neutropenia, nudności, reakcje związane z wlewem (zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), małopłytkowość, gorączka i dreszcze.

Z kolei analiza ryzyka wystąpienia AEs u  $\geq 10\%$  pacjentów w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków wykazała brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami. Istotnie rzadziej w porównaniu grupy AKA vs OBI+CHB występowały następujące zdarzenia: AEs ogółem, neutropenia, reakcje związane z wlewem (zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem) oraz małopłytkowość.

### 5.5.2 Ciężkie AEs

Kolejna tabela prezentuje informacje na temat ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, jak i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, które odnotowano w próbie *ELEVATE-TN*.

Tabela 33. Ciężkie AEs; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ciężkie ( <i>serious</i> ) bez względu na stopień nasilenia	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	<b>1,45 (1,02; 2,08); p = 0,0394</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19); NNH = 11 (6; 142); p = 0,0349</b>
Ciężkie ( <i>serious</i> ) w $\geq 3$ stopniu nasilenia	53/179 (29,6%)	33/169 (19,5%)	<b>1,52 (1,04; 2,22); p = 0,0320</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19); NNH = 10 (6; 90); p = 0,0276</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno ciężkie AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia występowały znacznie częściej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 2,08), p = 0,0394, NNH = 11 (95% CI: 6; 142) i RR = 1,52 (95% CI: 1,04; 2,22), p = 0,0320, NNT = 10 (95% CI: 6; 90).

### 5.5.2.1 Poszczególne SAEs

W poniższych tabelach została przedstawiona ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak również w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.

Tabela 34. Poszczególne SAEs; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

SAEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zapalenie płuc	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)	1,57 (0,38; 6,48); p = 0,5303	0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,5236
Reakcja związana z wlewem	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Niedokrwistość	4/179 (2,2%)	0/169 (0,0%)	8,50 (0,46; 156,69); p = 0,1501	0,02 (0,00; 0,05); p = 0,0705
Gorączka neutropeniczna	2/179 (1,1%)	7/169 (4,1%)	0,27 (0,06; 1,28); p = 0,0991	-0,03 (-0,06; 0,00); p = 0,0791
Urosepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rak podstawnomórkowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie tkani łącznej	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Upadek	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rinowirusem	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Rak kolczystokomórkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Astenia	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381

SAEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Gorączka	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Zakażenie dróg oddechowych	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	8/169 (4,7%)	<b>0,06 (0,00; 0,96); p = 0,0464</b>	<b>-0,05 (-0,08; -0,01); NNT = 22 (13; 74); p = 0,0058</b>
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Zawał serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Duszność	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Niedotlenienie	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Wysięk opłucnowy	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 35. Poszczególne SAEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

SAEs	AKA n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zapalenie płuc	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Reakcja związana z wlewem	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Niedokrwistość	4/179 (2,2%)	0/169 (0,0%)	8,50 (0,46; 156,69); p = 0,1501	0,02 (0,00; 0,05); p = 0,0705
Gorączka neutropeniczna	2/179 (1,1%)	7/169 (4,1%)	0,27 (0,06; 1,28); p = 0,0991	-0,03 (-0,06; 0,00); p = 0,0791
Urosepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rak podstawnomórkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie tkani łącznej	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewłękła obturacyjna choroba płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Upadek	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927

SAEs	AKA n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rinowirusem	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Rak kolczystokomórkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Ostry zawał mięśnia sercowego	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Astenia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Gorączka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg oddechowych	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	8/169 (4,7%)	<b>0,06 (0,00; 0,96); p = 0,0464</b>	<b>-0,05 (-0,08; -0,01); NNT = 22 (13; 74) p = 0,0058</b>
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Zawał mięśnia sercowego	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Duszność	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Niedotlenienie	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Wysięk opłucnowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia tylko zespół rozpadu guza występował istotnie rzadziej podczas terapii AKA, RR = 0,06 (95 %CI: 0,00; 0,96), p = 0,0464, NNT = 22 (95 %CI: 13; 74). W przypadku pozostałych analizowanych AEs nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi interwencjami.

### 5.5.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Dane na temat AEs prowadzących do zakończenia leczenia zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Tabela 36. AEs prowadzące do zakończenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%*) <sup>^</sup>	0,60 (0,33; 1,09); p = 0,0949	-0,06 (-0,13; 0,01); p = 0,0911
AEs prowadzące do zakończenia leczenia w $\geq 3$ stopniu nasilenia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^^</sup></b>				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	22*/179 (12,3%)	25*/169 (14,7%*) <sup>^</sup>	0,83 (0,49; 1,42); p = 0,4956	-0,03 (-0,10; 0,05); p = 0,4955

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> wartość procentowa podana przez autorów *Sharman 2020* wynosiła 14,1% w grupie OBI+CHB, podczas gdy obliczenia własne wykazały wartość równą 14,8%;<sup>^^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*.

Nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ocenie AEs prowadzących do zakończenia terapii, bez względu na stopień nasilenia tak w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji. Nie odnotowano zdarzeń tego typu w  $\geq 3$  stopniu nasilenia dla okresu obserwacji o medianie 28,3 miesiąca.

### 5.5.4 Zgony

Informacje na temat zgonów odnotowanych w próbie *ELEVATE-TN* zestawiono w kolejnej tabeli. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w żadnym z punktów końcowych rozpatrywanych w kontekście zgonu. AEs były przyczyną zgonu u 3,4% chorych z grupy AKA i 6,5% pacjentów z grupy OBI+CHB.

Tabela 37. Zgony; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zgon	12/179 (6,7%)	15/169 (8,9%)	0,76 (0,36; 1,57); p = 0,4508	-0,02 (-0,08; 0,03); p = 0,4504
<b>Pierwotne przyczyny zgonów</b>				
Progresja CLL	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Transformacja Richtera	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675



AEs	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Inne^	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Nieznane	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Zdarzenia niepożądane	6^^/179 (3,4%)	11/169 (6,5%)	0,51 (0,19; 1,36); p = 0,1810	-0,03 (-0,08; 0,01); p = 0,1747
<b>W ciągu 30 dni od ostatniej dawki</b>				
Ostra białaczka mielomonocyto-	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa bakteryjna	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Aspergiloza oskrzelowo-	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Gorączka neutropeniczna	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
IV stadium raka żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wole	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Gruźlica płuc	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zapalenie mięśni	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Choroba Parkinsona	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Przerzuty do kości	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wstrząs septyczny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
<b>Ponad 30 dni od ostatniej dawki</b>				
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Nowotwór mózgu	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Rak przewodów żółciowych	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Pneumokokowe zapalenie płuc	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwotok podpajęczynówkowy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obejmowały udar naczyniowy mózgu, gwałtowny oraz niewydolność oddechową (po 1 przypadku);

^^ powikłania po operacji wola wieloguzkowego doprowadziły do tracheostomii, zatrzymania krążenia, wstrząsu i niewydolności oddechowej, a przyczynę śmierci podano jako „inną”.

### 5.5.5 Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 38. Klinicznie istotne AEs – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.)</b>				
Zdarzenia sercowe	25/179 (14,0%)	13/169 (7,7%)	1,82 (0,96; 3,43); p = 0,0662	0,06 (0,00; 0,13); p = 0,0575
Migotanie przedsionków	7/179 (3,9%)	1/169 (0,6%)	6,61 (0,82; 53,15); p = 0,0758	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0339
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawienie	70/179 (39,1%)	20/169 (11,8%)	<b>3,30 (2,11; 5,18); p &lt; 0,0001</b>	<b>0,27 (0,19; 0,36); NNH = 4 (3; 6); p &lt; 0,0001</b>
Nadciśnienie	8/179 (4,5%)	6/169 (3,6%)	1,26 (0,45; 3,55); p = 0,6636	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,6617
Zakażenia	117/179 (65,4%)	74/169 (43,8%)	<b>1,49 (1,22; 1,83); p &lt; 0,0001</b>	<b>0,22 (0,11; 0,32); NNH = 5 (4; 9); p &lt; 0,0001</b>

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	15/169 (8,9%)	<b>0,03 (0,00; 0,51); p = 0,0148</b>	<b>-0,09 (-0,13; -0,04); NNT = 12 (8; 23); p &lt; 0,0001</b>
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC <sup>^</sup>	5/179 (2,8%)	bd.	-	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>				
Zdarzenia sercowe	34/179 (19,0%)	13/169 (7,7%)	<b>2,47 (1,35; 4,52); p = 0,0033</b>	<b>0,11 (0,04; 0,18); NNH = 9 (6; 24); p = 0,0016</b>
Migotanie przedsionków	11/179 (6,1%)	1/169 (0,6%)	<b>10,39 (1,36; 79,58); p = 0,0243</b>	<b>0,06 (0,02; 0,09); NNH = 19 (11; 55); p = 0,0033</b>
Nadciśnienie	13/179 (7,3%)	7/169 (4,1%)	1,75 (0,72; 4,29); p = 0,2185	0,03 (-0,02; 0,08); p = 0,2069
Krwawienie	75/179 (41,9%)	20/169 (11,8%)	<b>3,54 (2,27; 5,53); p &lt; 0,0001</b>	<b>0,30 (0,21; 0,39); NNH = 4 (3; 5); p &lt; 0,0001</b>
Zakażenia	132/179 (73,7%)	75/169 (44,4%)	<b>1,66 (1,37; 2,01); p &lt; 0,0001</b>	<b>0,29 (0,19; 0,39); NNH = 4 (3; 6); p &lt; 0,0001</b>
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	24/179 (13,4%)	7/169 (4,1%)	<b>3,24 (1,43; 7,31); p = 0,0047</b>	<b>0,09 (0,03; 0,15); NNH = 11 (7; 30); p = 0,0018</b>
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	11/179 (6,1%)	3/169 (1,8%)	3,46 (0,98; 12,19); p = 0,0532	<b>0,04 (0,00; 0,08); p = 0,0341</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*.

Ocena ryzyka częstości wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych w krótszym okresie obserwacji wykazała, że krwawienie występowało istotnie, ponad 3 razy częściej podczas terapii AKA vs OBI+CHB, RR = 3,30 (95 % CI: 2,11; 5,18), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 6). Podobnie było w przypadku zakażeń, RR = 1,49 (95% CI: 1,22; 1,83), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 9). Natomiast znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem odnotowano zespół rozpadu guza – RR = 0,03 (95 %CI: 0,00; 0,51), p = 0,0148, NNT = 12 (95% CI: 8; 23). W dłuższym okresie obserwacji utrzymała się istotność w przypadku krwawienia (RR = 3,54 [95 % CI: 2,27; 5,53], p < 0,0001) i zakażeń (RR = 1,66 [95 % CI: 1,37; 2,01], p < 0,0001), a dodatkowo odnotowano, że znamienne częściej podczas terapii AKA występowały zdarzenia sercowe (RR = 2,47 [95 % CI: 1,35; 4,52], p = 0,0033), migotanie przedsionków (RR = 10,39

[95 % CI: 1,36; 79,58],  $p = 0,0243$ ) oraz wtórny pierwotny nowotwór złośliwy (RR = 3,24 [95 % CI: 1,43; 7,31],  $p = 0,0047$ ).

Tabela 39. Klinicznie istotne AEs – w  $\geq 3$  stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>				
Zdarzenia sercowe	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); $p = 0,1136$	0,03 (-0,01; 0,07); $p = 0,0908$
Migotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawienie	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); $p = 0,2104$	0,02 (0,00; 0,04); $p = 0,1310$
Nadciśnienie	4/179 (2,2%)	5/169 (3,0%)	0,76 (0,21; 2,77); $p = 0,6717$	-0,01 (-0,04; 0,03); $p = 0,6718$
Zakażenia	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); $p = 0,0985$	0,06 (-0,01; 0,12); $p = 0,0896$
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	13/169 (7,7%)	<b>0,03 (0,00; 0,58);</b> <b><math>p = 0,0196</math></b>	<b>-0,08 (-0,12; -0,04);</b> <b>NNT = 13 (9; 29);</b> <b><math>p = 0,0003</math></b>
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC <sup>^</sup>	2/179 (1,1%)	bd.	-	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>				
Zdarzenia sercowe	15/179 (8,4%)	3/169 (1,8%)	<b>4,72 (1,39; 16,02);</b> <b><math>p = 0,0128</math></b>	<b>0,07 (0,02; 0,11);</b> <b>NNH = 16 (9; 48);</b> <b><math>p = 0,0042</math></b>
Migotanie przedsionków <sup>^^</sup>	2/179 (1,1%)	0/169 (3,6%)	4,72 (0,23; 97,65); $p = 0,3152$	0,01 (-0,01; 0,03); $p = 0,2475$
Nadciśnienie <sup>^^</sup>	5/179 (2,8%)	6/169 (3,6%)	0,79 (0,24; 2,53); $p = 0,6874$	-0,01 (-0,04; 0,03); $p = 0,6876$
Krwawienie	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)	10,39 (0,58; 186,46); $p = 0,1121$	0,03 (0,00; 0,05); $p = 0,0383$
Zakażenia	29/179 (16,2%)	14/169 (8,3%)	<b>1,96 (1,07; 3,57);</b> <b><math>p = 0,0290</math></b>	<b>0,08 (0,01; 0,15);</b> <b>NNH = 13 (7; 91);</b> <b><math>p = 0,0227</math></b>
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)	1,57 (0,38; 6,48); $p = 0,5303$	0,01 (-0,02; 0,04); $p = 0,5236$
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy,	4/179 (2,2%)	2/169 (1,2%)	1,89 (0,35; 10,18); $p = 0,4595$	0,01 (-0,02; 0,04); $p = 0,4472$

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
-----	--------------	------------------	-----------------	-----------------

z wyłączeniem  
NMSC

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

^^ w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021a* podano, że dla migotania przedsionków HR wyniósł 1,63 (95% CI: 0,51; 5,15), a dla nadciśnienia 0,87 (95% CI: 0,37; 2,06).

W większości przypadków klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia odnotowanych w krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w krótszym okresie obserwacji, jak i w dłuższym okresie obserwacji. Jedynie zespół rozpadu guza wystąpił istotnie rzadziej w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca w grupie monoterapii akalabrutynibem, RR = 0,03 (95 %CI: 0,00; 0,58), p = 0,0196, NNT = 13 (95% CI: 9; 29). Natomiast w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiąca znamienne częściej podczas terapii AKA stwierdzono zdarzenia sercowe i zakażenia, odpowiednio RR = 4,72 (95% CI: 1,39; 16,02), p = 0,0128 i RR = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,57), p = 0,0290.

W doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021* (prezentacja) badacze podali, że dane na temat klinicznie istotnych AEs (bez względu na stopień nasilenia, jak i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia) w dłuższym okresie obserwacji były zgodne z danymi z krótszego okresu obserwacji – odnotowano wzrost częstości poszczególnych analizowanych AEs.

### 5.5.6 Zdarzenia sercowe

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia głównych kategorii zdarzeń sercowych bez względu na stopień nasilenia. W żadnej z nich nie stwierdzono znamienych różnic między grupami interwencji wyróżnionych w próbie *ELEVATE-TN*.

Pozostałe poszczególne sercowe AEs bez względu na stopień nasilenia, jak i  $\geq 3$  stopnia nasilenia została zaprezentowana w załączniku.

Tabela 40. Zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Zdarzenia sercowe ogółem</b>	25/179 (14,0%)	13/169 (7,7%)	1,82 (0,96; 3,43); p = 0,0662	0,06 (0,00; 0,13); p = 0,0575
<b>Migotanie przedsionków ogółem</b>	7/179 (3,9%)	1/169 (0,6%)	6,61 (0,82; 53,15); p = 0,0758	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0339

---

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Inne zdarzenia sercowe ogółem	23/179 (12,8%)	13/169 (7,7%)	1,67 (0,87; 3,19); p = 0,1200	0,05 (-0,01; 0,11); p = 0,1108

---

## 6 Akalabrutynib *versus* zdefiniowane komparatory u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – metaanaliza sieciowa (NMA)

### 6.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 9 badań klinicznych, które pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, w ramach której możliwe było porównanie akalabrutynibu stosowanego w monoterapii (AKA) z wybranymi komparatorami: *ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL8*, *CLL10*, *CLL11*, *E1912*, *LRF CLL4*, *MaBLe*, *RESONATE-2*. Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego w populacji chorych wcześniej nieleczonych zamieszczono w tabeli poniżej. Ramiona badań, które nie zostały uwzględnione w sieci zaznaczono kursywą.

Tabela 41. Badania RCT włączone do metaanalizy sieciowej; 1. linia.

Nazwa	Populacja	N*	Interwencje	Komparatory
<i>ELEVATE-TN</i>	CLL, nieleczona	535	akalabrutynib <i>akalabrutynib + obinutuzumab</i>	chlorambucyl + obinutuzumab
<i>ALLIANCE</i>	CLL, nieleczona	547	ibrutynib ibrutynib + rytuksymab	bendamustyna + rytuksymab
<i>CLL8</i>	CLL, nieleczona	817	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab	fludarabina + cyklofosfamid
<i>CLL10</i>	CLL, nieleczona	564	bendamustyna + rytuksymab	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
<i>CLL11</i>	CLL, nieleczona	781	chlorambucyl + obinutuzumab	chlorambucyl + rytuksymab
<i>E1912</i>	CLL, nieleczona	529	ibrutynib + rytuksymab	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
<i>LRF CLL4</i>	CLL, nieleczona	777	fludarabina + cyklofosfamid	chlorambucyl <i>fludarabina</i>
<i>MaBLe</i>	CLL, nieleczona lub nawrót po 1 schemacie†	357 (1L: 241)‡	bendamustyna + rytuksymab	chlorambucyl + rytuksymab
<i>RESONATE-2</i>	CLL, nieleczona	269	lbrutynib	chlorambucyl

\* całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji w badaniu;

† w metaanalizie sieciowej uwzględniono wyłącznie podgrupę chorych wcześniej nieleczonych (1L);

‡ w tym 241 chorych wcześniej nieleczonych;

^ doniesienie konferencyjne.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań włączonych do metaanalizy sieciowej zamieszczono w załączniku (*Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy*). W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów, stosowanych schematów leczniczych, definicji punktów końcowych i dostępnych okresów obserwacji.

## 6.2 Analiza heterogeniczności

### 6.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące schematu badawczego prób klinicznych wykorzystanych w sieci porównania pośredniego.

Tabela 42. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; 1. linia.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Oszacowanie liczebności próby	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ELEVATE</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	142 (18 krajów, w tym 9 ośrodków w Polsce)	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca
<i>ALLIANCE</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	219 (USA i Kanada)	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmaclics (oddział firmy AbbVie)
<i>CLL8</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	190 (11 krajów)	Hoffmann-La Roche
<i>CLL10</i>	<i>Non-inferiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	158 (5 krajów)	Roche, Mundipharma, German Ministry for Education and Research, University of Cologne
<i>CLL11</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	189 (26 krajów)	Hoffmann-La Roche
<i>E1912</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	Wieloośrodkowe <sup>†</sup> (USA)	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmaclics (oddział firmy AbbVie)
<i>LRF CLL4</i>	<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	tak	136 (8 krajów)	grant Leukaemia Research UK i grant Schering Health Care and Schering AG
<i>MaBLe</i>	<i>Superiority</i>	IIA/2 (R1; B0; W1)	bd.	Wieloośrodkowe <sup>^</sup>	Hoffmann-La Roche
<i>RESONATE-2</i>	<i>Superiority</i>	IIA/2 (R1; B0; W1)	tak	Wieloośrodkowe <sup>†</sup> (16 krajów, w tym Polska)	Pharmaclics (oddział firmy AbbVie)

<sup>†</sup> badanie opisano jako wieloośrodkowe, brak informacji o liczbie ośrodków;

<sup>^</sup> na podstawie danych dostępnych w rejestrze ClinicalTrials.gov (NCT01056510, dostęp w dniu 17.06.2021).



Wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia. Badania w większości charakteryzowały się dobrą jakością – większość uzyskała 3/5 punktów w skali Jadad (ocenę obniżano z powodu braku zaślepienia), z wyjątkiem prób *MaBLE* i *RESONATE-2*, gdzie odjęto dodatkowy punkt za brak szczegółowego opisu zastosowanej metody randomizacji. W większości badań testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami – wyjątek stanowiło z kolei badanie *CLL10*, gdzie zakładano wykazanie nie mniejszej skuteczności ocenianej interwencji nad komparatorem (*non-inferiority*). W większości w analizowanych badaniach wykorzystano analizę statystyczną w oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania (badanie *MaBLE* – brak informacji na ten temat w publikacji, protokół badania nie jest dostępny). Wszystkie badania były sponsorowane, w całości lub częściowo, przez firmy farmaceutyczne; niemniej głównym sponsorem badań *ALLIANCE* i *E1912* była publiczna amerykańska agencja *National Cancer Institute*.

We wszystkich badaniach włączonych do porównania pośredniego dla pierwszej linii leczenia CLL w opisie randomizacji zawarto informację o stratyfikacji ze względu na określone czynniki (poza próbą *MaBLE*, w której nie opisano szczegółowo metodyki losowego przydziału pacjentów).

Poza wymienionymi, w poszczególnych badaniach uwzględniano także inne parametry stratyfikacji: obecność delekcji 11q, stan sprawności wg ECOG, region geograficzny, kraj, ośrodek leczenia, stadium choroby wg Raia lub wg Bineta, a także wiek i płeć pacjentów. Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 43 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla wcześniej nieleczonej systemowo CLL.

Badanie	ECOG	Region geograficzny/kraj	Ośrodek leczenia	Stadium choroby
<i>ELEVATE-TN</i>	+ 0-1 vs 2	+ region geograficzny Ameryka Północna vs Europa	-	-

Badanie		ECOG	Region geograficzny/kraj	Ośrodek leczenia	Stadium choroby	
			Zachodnia vs inne			
<i>ALLIANCE</i>		-	-	-	+ kategoria ryzyka wg zmodyfikowanej klasyfikacji Raia pośrednie vs wysokie	
<i>CLL8</i>		-	+ kraj (po modyfikacji protokołu)	+ (przed modyfikacją protokołu)	+ wg klasyfikacji Bineta (po modyfikacji protokołu)	
<i>CLL10</i>		-	+ Kraj	-	+ wg klasyfikacji Bineta A vs B vs C	
<i>CLL11</i>		-	+ region geograficzny	-	+ wg klasyfikacji Bineta	
<i>E1912</i>		+ 0-1 vs $\geq 2$ <sup>@</sup>	-	-	+ wg klasyfikacji Raia 0-II vs III-IV	
<i>LRF CLL4</i>		-	-	-	+ wg klasyfikacji Bineta <sup>^</sup>	
<i>MaBLe</i>			bd.			
<i>RESONATE-2</i>		+ 0-1 vs 2	-	-	+ wg klasyfikacji Raia 0-II vs III-IV	

# w

<sup>@</sup> w protokole badania opisywane jako 0-1 vs 2;

<sup>^</sup> w publikacji nie opisano wprost, której klasyfikacji stadium choroby użyto, lecz w opisie charakterystyki chorych odnoszono się do klasyfikacji Bineta.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w analizowanych badaniach przed ich zakończeniem.

Tabela 44. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej (przeptyw pacjentów).

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
ELEVATE-TN	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 535 pacjentów poddanych randomizacji do 3 grup, do 2 grup uwzględnionych w metaanalizie sieciowej wylosowano 179 i 177 chorych (odpowiednio do grup AKA i CHB+OBI).</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> W grupach AKA i CHB+OBI leczenia nie otrzymało, odpowiednio, 1 (0,6%*) i 8 (4,5%*) pacjentów [przyczyny: AKA – wycofanie zgody (n = 1); CHB+OBI – wycofanie zgody (n = 5), zgon (n = 2), niespełnienie kryteriów włączenia (n = 1)].</p> <p><b>Przerwanie leczenia:</b> Leczenie w trakcie badania przerwało 36 (20,1%*) i 32 (18,1%*) pacjentów w grupach AKA i CHB+OBI [przyczyny: AKA – zdarzenia niepożądane (n = 16), progresja choroby (n = 7), wycofanie z badania decyzją badacza (n = 5), wycofanie zgody (n = 1), utrata z obserwacji (n = 1); CHB+OBI – zdarzenia niepożądane (n = 25), progresja choroby (n = 3), wycofanie z badania decyzją badacza (n = 1), wycofanie zgody (n = 1), utrata z obserwacji (n = 1), zespół Richtera (n = 1), wstrzymanie leczenia na dłużej niż 28 dni (n = 1); CHB+OBI – zdarzenia niepożądane (n = 25), progresja choroby (n = 3), wycofanie z badania decyzją badacza (n = 1), wycofanie zgody (n = 1), utrata z obserwacji (n = 1), zgon (n = 1)].</p> <p><b>Stan w momencie odcięcia danych do analizy głównej:</b> W dniu odcięcia danych do analizy w grupie AKA przypisane leczenie kontynuowało 142 (79,3%*) pacjentów. W grupie CHB+OBI 137 (77,4%*) chorych ukończyło przypisaną terapię, a 45 (25,4%) osób otrzymywało AKA po potwierdzonej centralnie progresji choroby (<i>cross-over</i>).</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W analizach skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 179 (100%) pacjentów w grupie AKA (w tym 1 przypisanego do grupy leczonej akalabrutynibem z obinutuzumabem, który otrzymał akalabrutynib w monoterapii) i 169 (95,5%*) w grupie CHB+OBI (wszyscy, którzy otrzymali leczenie).</p>
ALLIANCE	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 547 pacjentów poddanych randomizacji, do grup B+R, IBR i IBR+R wylosowano, odpowiednio, 183, 182 i 182 osoby. W toku badania 30 (16,4%*) pacjentów w grupie B+R otrzymało po progresji IBR (<i>cross-over</i>).</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizie głównej:</b> Z analizy głównej (ang. <i>primary analysis</i>) wykluczono chorych, w przypadku których po randomizacji stwierdzono niespełnienie kryteriów włączenia na etapie skryningu; z tej przyczyny wykluczono odpowiednio po 7 (3,8%*), 4 (2,2%*) i 12 (6,6%*) pacjentów z grup B+R, IBR i IBR+R. W analizie głównej uwzględniono wszystkich pozostałych 176 (96,2%*), 178 (97,8%*) i 170 (93,4%*) chorych.</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa:</b> Z analizy bezpieczeństwa wykluczono chorych, którzy nie rozpoczęli leczenia w ramach badania; z tej przyczyny wykluczono odpowiednio po 7 (3,8%*), 2 (1,1%*) i 1 (0,5%*) pacjentów z grup B+R, IBR i IBR+R. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pozostałych 176 (96,2%*), 180 (98,9%*) i 181 (99,5%*) pacjentów.</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach dodatkowych:</b> Analizy dodatkowe (ang. <i>secondary analyses</i>) przeprowadzono zgodnie z regułą ITT, u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z wynikiem randomizacji; w grupach B+R, IBR i IBR+R uwzględniono, odpowiednio, 183 (100%), 182 (100%) i 182 (100%) pacjentów.</p>
CLL8	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 817 pacjentów poddanych randomizacji, do grup FC i FCR wylosowano, odpowiednio, 409 i 408 osób.</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> Przypisane leczenie rozpoczęło, odpowiednio, 396 (96,8%*) i 404 (99,0%*) pacjentów w grupach FC i FCR; 13 (3,2%*) i 4 (1,0%*) chorych nie otrzymało przypisanego leczenia [przyczyny (FC vs FCR): niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n = 8 vs 2), wycofanie zgody (n = 2 vs 1), inne (n = 3 vs 1)].</p> <p><b>Utrata z obserwacji:</b> W grupach FC i FCR z obserwacji prowadzonej w ramach oceny PFS utracono, odpowiednio, 20 (4,9%*) i 7 (1,7%*) chorych [przyczyny (FC vs FCR): niezgłoszenie się na wizytę (n = 4 vs 1), brak leczenia (n = 2 vs 3), wycofanie zgody (n = 10 vs 3), poważne naruszenie protokołu (n = 4 vs 0)]. Ponadto, w grupach FC i FCR nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na leczenie u, odpowiednio, 38 (9,3%*) i 20 (4,9%*) pacjentów [przyczyny (FC vs FCR): brak leczenia (n = 13 vs 4), wycofanie zgody (n = 11 vs 5), niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n = 5 vs 3), zgon przed oceną (n = 6 vs 6), zgodnie z protokołem (n = 3 vs 2)].</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W ocenie OS i PFS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji: 409 (100%) i 408 (100%), odpowiednio w grupach FC i FCR. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono, odpowiednio, 396 (96,8%*) i 404 (99,0%*) pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie.</p>
CLL10	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 564 pacjentów poddanych randomizacji, do grup FCR i B+R wylosowano, odpowiednio, 284 i 280 osób.</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> Po randomizacji, a przed rozpoczęciem leczenia, z grup FCR i B+R wykluczono, odpowiednio, 2 (0,7%*) i 1 (0,4%*) [przyczyny (FCR vs B+R): leczenie przed randomizacją (n = 1 vs 0), decyzja pacjenta (n = 1 vs 0), błędne rozpoznanie (n = 0 vs 1)]; wymienionych pacjentów wykluczono z analiz ITT OS i PFS. Ponadto leczenia nie otrzymało w wymienionych grupach dodatkowych 3 (1,1%*) i 1 (0,4%*) pacjentów [przyczyny (FCR vs B+R): wycofanie</p>

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
	<p>zgody (n = 2 vs 1), rozpoczęcie innego leczenia (n = 1 vs 0)], którzy zostali uwzględnieni w analizie ITT. Leczenie zgodne z przypisanym w randomizacji rozpoczęło, odpowiednio, 279 (98,2%*) i 278 (99,3%*) chorych w grupach FCR i B+R.</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> Ocenę odpowiedzi przeprowadzono u 282 (99,3%*) i 279 (99,6%*) chorych, odpowiednio w grupach FCR i B+R; odpowiedzi nie oceniono u 7 (2,5%*) i 6 (2,1%*) chorych [przyczyny (FCR vs B+R): zgon przed oceną (n = 1 vs 2), wycofanie zgody (n = 3 vs 2), niezgłoszenie się na wizytę (n = 0 vs 1), rozpoczęcie kolejnej terapii przed oceną (n = 3 vs 1)]. Z obserwacji w ocenie PFS utracono 6 (2,1%*) i 9 (3,2%*) pacjentów, odpowiednio w grupach FCR i B+R [przyczyny (FCR vs B+R): niezgłoszenie się na wizytę (n = 1 vs 3), wycofanie zgody (n = 5 vs 3), rozpoczęcie kolejnego leczenia (n = 0 vs 1), toksyczność (n = 0 vs 1), nieznaną przyczyną (n = 0 vs 1)]. W analizach OS i PFS uwzględniono, odpowiednio w grupach FCR i B+R, 282 (99,3%*) i 279 (99,6%*) randomizowanych pacjentów.</p> <p><b>Randomizacja:</b> Badanie <i>CLL11</i> zostało przeprowadzone w 2 etapach: w pierwszym etapie zrekrutowano 590 pacjentów, których poddano randomizacji do 3 grup: CHB+OBI (N = 238), CHB (N = 118) i CHB+R (N = 233); następnie, po przeprowadzeniu porównań terapii skojarzonych z monoterapią CHB (CHB+OBI vs CHB i CHB+R vs CHB) w drugim etapie do badania włączono kolejnych 190 pacjentów, rozlosowanych pomiędzy grupy CHB+OBI (łącznie etap 1+2: N = 333) i CHB+R (łącznie etap 1+2: N = 330), w celu przeprowadzenia porównania pomiędzy terapiami skojarzonymi (CHB+OBI vs CHB+R); łącznie w obu etapach randomizacji poddano 781 chorych.</p> <p><b>Etap 1 (CHB+OBI vs CHB, CHB+R vs CHB):</b></p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia:</u> Leczenia w grupach CHB+OBI, CHB i CHB+R nie rozpoczęło, odpowiednio, 2 (0,8%*), 2 (1,7%*) i 3 (1,3%*) pacjentów [przyczyny (CHB+OBI vs CHB vs CHB+R): wycofanie zgody (n = 2 vs 1 vs 1), naruszenie protokołu (n = 0 vs 1 vs 0), przyczyna administracyjna/inna (n = 0 vs 0 vs 2)]. W analizowanych grupach leczenie rozpoczęło zatem, odpowiednio, 236 (99,2%*), 116 (98,3%*) i 230 (98,7%*) osób.</p> <p><u>Wycofanie z leczenia:</u> Po rozpoczęciu leczenia, terapię w grupach CHB+OBI, CHB i CHB+R przerwano u, odpowiednio, 48 (20,2%*), 40 (33,9%*) i 29 (12,4%*) pacjentów [przyczyny (CHB+OBI vs CHB vs CHB+R): progresja choroby (n = 2 vs 8 vs 2), niewystarczająca odpowiedź na leczenie (n = 1 vs 5 vs 1), zgon (n = 3 vs 6 vs 3), zdarzenie niepożądane (n = 33 vs 16 vs 16), inna (n = 9 vs 5 vs 7)]. Ponadto w grupie CHB 30 (25,4%*) chorych po wystąpieniu progresji otrzymało terapię CHB+OBI (<i>cross-over</i>).</p> <p><i>CLL11</i></p> <p><u>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</u> W grupach CHB+OBI, CHB i CHB+R w ocenie skuteczności uwzględniono, odpowiednio, 238 (100,0%), 118 (100,0%) i 233 (100,0%) pacjentów wylosowanych do grup, a w analizie bezpieczeństwa – 241 (101,3%*), 116 (98,3%*) i 225 (96,6%*) pacjentów.</p> <p><b>Etap 1 + 2 (CHB+OBI vs CHB+R):</b></p> <p><u>Rozpoczęcie leczenia:</u> Spośród chorych włączonych do grup CHB+OBI i CHB+R łącznie w 1 i 2 etapie rekrutacji, leczenia nie rozpoczęło, odpowiednio, 2 (0,6%*) i 4 (1,2%*) pacjentów [przyczyny (CHB+OBI vs CHB+R): wycofanie zgody (n = 2 vs 1), naruszenie protokołu w zakresie kryteriów selekcji (n = 0 vs 1), przyczyna administracyjna/inna (n = 0 vs 2)]. W analizowanych grupach leczenie rozpoczęło zatem, odpowiednio, 331 (99,4%*) i 326 (98,8%*) osób.</p> <p><u>Wycofanie z leczenia:</u> Po rozpoczęciu leczenia, terapię w grupach CHB+OBI i CHB+R przerwano u, odpowiednio, 67 (20,1%*) i 43 (13,0%*) chorych [przyczyny (CHB+OBI vs CHB+R): zdarzenie niepożądane (n = 44 vs 25), inna przyczyna (n = 15 vs 9), zgon (n = 5 vs 5), progresja choroby (n = 2 vs 3), niewystarczająca odpowiedź na leczenie (n = 1 vs 1)].</p> <p><u>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</u> W grupach CHB+OBI i CHB+R w ocenie skuteczności uwzględniono, odpowiednio, 333 (100,0%) i 330 (100,0%) pacjentów wylosowanych do grup, a w analizie bezpieczeństwa – 336 (100,9%*) i 321 (97,3%*) pacjentów. Pięciu pacjentów wylosowanych do grupy CHB+R co najmniej raz otrzymało, w wyniku błędu, terapię CHB+OBI.</p>
<i>E1912</i>	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 529 pacjentów poddanych randomizacji, do grup IBR+R i FCR wylosowano, odpowiednio, 354 i 175 osób.</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> W grupach IBR+R i FCR odpowiednio 22 (6,2%*) [w tym 22 (6,2%*) nie spełniało kryteriów włączenia, a 2 (0,6%) także nie rozpoczęło leczenia] i 24 (13,7%*) pacjentów nie spełniało kryteriów włączenia lub nie rozpoczęło przypisanego leczenia [w tym 9 (5,1%*) nie spełniało kryteriów włączenia, a 17 (9,7%*) nie rozpoczęło przypisanego leczenia]. Podano następujące przyczyny stwierdzenia niespełnienia kryteriów włączenia po randomizacji (IBR+R vs FCR): brak oceny translokacji (11;14) przed włączeniem do badania (n = 17 vs 9), brak danych dotyczących eGFR, AST lub bilirubiny z okresu do 14 dni poprzedzających włączenie do badania (n = 3 vs 0), obecność delekcji 17p (n = 2 vs 0). Podano następujące przyczyny nierozpoczęcia leczenia (IBR+R vs FCR): niespełnienie kryteriów włączenia (n = 2 vs 0), odmowa udziału w badaniu (n = 0 vs 14), brak odpowiedniego ubezpieczenia zdrowotnego (n = 0 vs 2), przyczyna medyczna (n = 0 vs 1). Pozostali pacjenci spełniali kryteria włączenia i rozpoczęli przypisane leczenie – odpowiednio 332 (93,8%*) i 151 (86,3%*) osoby w grupach IBR+R i FCR.</p> <p><b>Przerwanie leczenia:</b> Do przerwanie leczenia z przyczyn innych niż progresja choroby lub zgon doszło w przypadku 58 (16,4%*) i 49 (28,0%*) chorych, odpowiednio w grupach IBR+R i FCR [przyczyny (IBR+R vs FCR): zdarzenia</p>

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
<i>LRF CLL4</i>	<p>niepożądane (n = 40 vs 38), powikłania (n = 2 vs 2), stosowanie leczenia niezgodnego z protokołem (n = 0 vs 1), drugi nowotwór złośliwy (n = 2 vs 0), wycofanie z badania (n = 7 vs 8), brak ubezpieczenia (n = 2 vs 0), zakażenie rany/leczenie rany (n = 2 vs 0), niezgłoszenie się na wizytę (n = 3 vs 0)].</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W analizie głównej uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, tj. 354 (100%) i 175 (100%) osób, odpowiednio w grupach IBR+R i FCR. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 352 (99,4%*) i 158 (90,3%*) pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie zgodnie z protokołem.</p> <p><b>Randomizacja:</b> Spośród 783 pacjentów poddanych randomizacji do 3 grup, do 2 grup uwzględnionych w metaanalizie sieciowej wylosowano 387 i 196 chorych (odpowiednio do grup CHB i FC).</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> W grupach CHB i FC leczenie rozpoczęło, odpowiednio, 384 (99,2%*) i 193 (98,5%*) przypisanych pacjentów. Pozostałych, odpowiednio, 3 (0,8%*) i 3 (1,5%*) chorych nie otrzymało przypisanego leczenia [przyczyny (CHB vs FC): pacjent otrzymał terapię przypisaną do innej grupy badania (1 vs 2), pacjent otrzymał inne leczenie – prednizolon (0 vs 1), decyzją lekarza nie podano leczenia (1 vs 0), przyczyna nieznaną, pacjent zmarł w ciągu miesiąca (1 vs 0)].</p> <p><b>Utrata z obserwacji:</b> Do utraty z obserwacji doszło u 2 pacjentów w grupie FC (1,0%*) vs 0 w grupie CHB; przyczyny (wyłącznie grupa CHB): emigracja po 2 latach i 4 mies. (n = 1), zmiana miejsca zamieszkania po 3 latach (n = 1).</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W analizach skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów przypisanych do danej grupy w wyniku randomizacji, tj. 387 (100%) i 196 (100%) osób, odpowiednio w grupach CHB i FC. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 380 (98,2%*) i 196 (100%) osób, odpowiednio w grupach CHB i FC.</p>
<i>MaBLE</i>	<p><b>Randomizacja:</b> Randomizacji poddano 241 chorych wcześniej nieleczonych, z czego 121 przypisano do grupy B+R, a 120 – do grupy CHB+R.</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> Przed rozpoczęciem leczenia z udziału w badaniu wycofano 1 (0,8%*) i 0 pacjentów, odpowiednio z grup B+R i CHB+R. Pozostali pacjenci, tj. odpowiednio 120 (99,2%*) i 120 (100%) pacjentów w grupach B+R i CHB+R, rozpoczęli leczenie.</p> <p><b>Przerwanie leczenia:</b> Leczenie w grupach B+R i CHB+R przerwano (w przypadku CHB+R – do 12 cyklu włącznie) u, odpowiednio, 28 (23,1%*) i 30 (25,0%*) chorych [przyczyny (B+R i CHB+R): wycofanie zgody (n = 1 vs 1), zdarzenie niepożądane (n = 22 vs 17), zgon (n = 0 vs 3), progresja choroby (n = 1 vs 7), utrata z obserwacji (n = 0 vs 1), inna przyczyna (n = 4 vs 1)]. Sześć cykli leczenia otrzymało 92 (76,0%*) chorych przypisanych do grupy B+R i 97 (80,8%*) chorych przypisanych do grupy CHB+R; ponadto w grupie CHB+R 90 (75,0%*) pacjentów otrzymało 12 cykli terapii.</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W analizach skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów przypisanych do danej grupy w wyniku randomizacji, tj. 121 (100%) i 120 (100%) osób, odpowiednio w grupach B+R i CHB+R. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w całej populacji badania, obejmującej zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów po pierwszej linii leczenia, odpowiednio 177 i 178 osób w grupach B+R i CHB+R.</p>
<i>RESONATE-2</i>	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 269 pacjentów poddanych randomizacji, do grup IBR i CHB wylosowano, odpowiednio, 136 i 133 osoby.</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> Leczenia w badaniu nie rozpoczęli 1 (0,7%) i 1 (0,8%*) chory, odpowiednio w grupach IBR i CHB [przyczyny (IBR vs CHB): wycofanie zgody (n = 1 vs 1). Zaplanowane terapie, przypisane w wyniku randomizacji, otrzymało 135 (99,3%*) i 132 (99,2%*) w grupach IBR i CHB.</p> <p><b>Przerwanie leczenia:</b> Leczenie w grupach IBR i CHB przerwano w przypadku 17 (12,5%*) i 79 (59,4%*) chorych [przyczyny (IBR vs CHB): centralnie potwierdzona progresja choroby (n = 2 vs 6), nieakceptowalna toksyczność/AE/zgon (n = 14 vs 30), wycofanie z badania decyzją pacjenta (n = 1 vs 6), decyzją badacza (n = 0 vs 37, w tym: nowa terapia przeciwnowotworowa u 4, progresja choroby u 11, brak skuteczności – u 21, inna przyczyna – u 1 pacjenta)]. Ponadto z obserwacji po leczeniu wypadło, odpowiednio, 4 (2,9%*) i 18 (13,5%*) chorych w grupach IBR i CHB [przyczyny (IBR vs CHB): zgon (n = 3 vs 12), wycofanie zgody (n = 1 vs 6)]. W momencie zakończenia badania w trakcie leczenia lub obserwacji w badaniu pozostawało, odpowiednio, 131 (96,3%*) i 114 (85,7%*) pacjentów w grupach IBR i CHB.</p> <p><b>Pacjenci uwzględnieni w analizach:</b> W analizach skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów przypisanych do danej grupy w wyniku randomizacji, tj. 136 (100%) i 133 (100%) osoby, odpowiednio w grupach IBR i CHB. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 135 (99,3%*) i 132 (99,2%*) osób, odpowiednio w grupach IBR i CHB.</p>

\* obliczono na podst. danych zawartych w publikacjach

W badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich lub prawie wszystkich (>90%) pacjentów poddanych randomizacji. Przyczyny wykluczenia z badań i przerywania leczenia były na ogół zrównoważone pomiędzy porównywanymi

grupami. Jedynie w przypadku badania *RESONATE-2* wystąpiła znacząca różnica pomiędzy porównywanymi grupami, IBR vs CHB, w odsetkach chorych, u których przerwano leczenie (odpowiednio 12,5% vs 59,4%), głównie z uwagi na większą częstość przerywania leczenia u chorych leczonych CHB z powodu toksyczności lub zgonu i w wyniku decyzji badacza (w tym głównie z powodu braku skuteczności i progresji choroby). Częściowo za opisywaną różnicę odpowiada zatem wyjściowa różnica w definicjach porównywanych interwencji: leczenie IBR prowadzono do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast leczenie CHB – do 12 cykli, braku odpowiedzi lub nieakceptowalnej toksyczności.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia dla badań z randomizacją: RoB 2. Wyniki oceny dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, a tabele zawierające szczegóły oceny umieszczono w załączniku.

Tabela 45 Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego w pierwszej linii leczenia CLL.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>ELEVATE-TN</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>ALLIANCE</b>						
PFS	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Niskie	Wysokie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Wysokie	Średnie	Niskie	Wysokie
<b>CLL8</b>						
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>CLL10</b>						
PFS	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
ORR	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>CLL11</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>E1912</b>						
PFS	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
ORR	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
<b>LRF CLL4</b>						
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>MaBLc</b>						
PFS	Średnie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Średnie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
ORR	Średnie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>RESONATE-2</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem badania cechowały się dość dobrą metodyką, a ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla większości punktów końcowych była niska lub umiarkowana. Jedynie w 4 przypadkach przyznano ocenę wysoką, przyczyny podano poniżej.

Zdecydowana większość badań cechowała się poprawną metodyką randomizacji oraz alokacji pacjentów, choć nie zawsze opis szczegółowo przedstawiał wszystkie elementy alokacji pacjentów. W przypadku badania *CLL10* mimo poprawnie opisanej procedury przydziału chorych między wyróżnionymi grupami zaistniały różnice w charakterystyce chorych, [REDAKTOWANE]. Z tego powodu ocenę ryzyka błędu obniżono na średnią. W 3 badaniach (*CLL11*, *E1912* i *RESONATE-2*) proces alokacji pacjentów nie został przedstawiony, jednak ze względu na poprawny opis randomizacji, odpowiednie zbalansowanie charakterystyki chorych oraz wielośrodkowy międzynarodowy typ badań zdecydowano o braku obniżenia oceny. Ryzyko oceniono na średnie w badaniu *MaBLE*, gdyż nie przedstawiono zarówno procesu przydziału pacjentów, jak i szczegółów samej metodyki randomizacji.

W większości badań nie odnotowano znacznych odstępstw od zaplanowanych interwencji. Z reguły opisywano jedynie pojedyncze przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia u pacjentów, a analizy w odniesieniu do opisanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT (oraz w populacji pacjentów poddanych randomizacji oraz spełniających kryteria włączenia do badania w badaniu *ALLIANCE*). Wyjątek stanowiło badanie *E1912*, w którym 17/175 pacjentów w grupie FCR zrezygnowało z leczenia po przydzieleniu im interwencji, czego nie zaobserwowano w drugim z wyróżnionych ramion. Ze względu na dość niewielki rozmiar odstępstwa zdecydowano o obniżeniu oceny ryzyka błędu do średniej.

W większość włączonych do analizy pośredniej badań utrata chorych z obserwacji była stosunkowo niewielka, co przekładało się na niskie ryzyko błędu w domenie brakujących danych dla punktów końcowych. W badaniu *ALLIANCE* nie opisano szczegółowo przeływu chorych, przez co ryzyko błędu dla punktów końcowych: PFS i ORR oceniono na wysokie. W przypadku OS, ze względu na fakt, że utrata pacjentów z obserwacji nie powinna zależeć od samego przeżycia, ryzyko przyjęto za niskie. W próbie *E1912* 7 i 8 chorych odpowiednio w grupach IBR+R oraz FCR zrezygnowało z badania, a dodatkowo 3 pacjentów w pierwszej z wymienionych grup przerwało leczenie z powodu niepojawienia się na wizytach kontrolnych, co mogło odpowiadać utracie z obserwacji. Ponadto 14 pacjentów zrezygnowało z leczenia po przydzieleniu do grupy FCR, a 31 chorych wykluczono ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia. Nie jest do końca wiadome, dla których z wymienionych pacjentów wyniki oceny były dostępne,



stąd ocenę ryzyka obniżono na średnią. W badaniu *MaBLE* w grupie B+R utracono z obserwacji 6/121 pacjentów, a zrezygnowało z badania dodatkowych pięciu; w drugim z ramion było to odpowiedni 4 i 7 spośród 120 włączonych chorych. Z tego względu również w tym badaniu ryzyko błędu wynikającego z braku danych dla punktów końcowych oceniono na średnie.

Metodyka pomiaru punktu końcowego była we wszystkich badaniach właściwa, dla oceny odpowiedzi klinicznej i progresji choroby przyjęto powszechnie uznane kryteria iwCLL z 2008 r., jedynie w przypadku starszych badań używane były kryteria *National Cancer Institute*. W badaniu *LRF CLL4* zastosowano modyfikację definicji odpowiedzi częściowej, uznano jednak, że zmiana ta nie była na tyle duża, by znacząco wpływać na uzyskane wyniki. Ze względu na brak zaślepienia we wszystkich włączonych do porównania pośredniego próbach oraz obecność w zastosowanych kryteriach elementów ocenianych subiektywnie ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru punktu końcowego oceniono na umiarkowane (poza badaniami *ELEVATE-TN* i *RESONATE-2*, gdzie te punkty końcowe analizowała także niezależna komisja poddana zaślepieniu). Wyjątkiem jest badanie *E1912*, w którym zaprezentowano jedynie ocenę ORR w oparciu o samo badanie fizykalne, co obniżyło ocenę ryzyka błędu. Ocenie przeżycia całkowitego, która jest obiektywna i niezależna od zaślepienia i metodyki pomiaru, przyznano niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich badaniach.

Nie dla wszystkich badań dostępny był szczegółowy protokół, jednak punkty końcowe analizowane były w sposób standardowy i ryzyko, że sposób oceny był wyselekcjonowany na podstawie uzyskanego wyniku, oceniono na niewielkie. Dla wszystkich punktów końcowych (poza ORR z badania *E1912*, dla którego zaprezentowano jedynie ocenę przez badacza w ramach badania fizykalnego) ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników oceniono na niskie.

Powyższe oceny odnoszą się do analiz głównych dla populacji ITT w poszczególnych badaniach. Należy nadmienić, że ocena ta może się różnić w przypadku wyników uzyskanych po dłuższych okresach obserwacji. W takim przypadku należy uwzględnić możliwą większą utratę pacjentów, zaktualizowany przepływ chorych opisano w publikacjach *Hallek 2010* (badanie *CLL8*; opisany przepływ chorych posłużył do przedstawionej powyżej oceny utraty pacjentów w analizie głównej, gdyż nie zaprezentowano w niej oddzielnych danych dla utraty pacjentów), *Else 2016* (badanie *LRF CLL4*; opisany przepływ chorych nie podwyższa ryzyka błędu systematycznego względem analizy głównej), *Barr 2018* (badanie *RESONATE-2*; opisany przepływ chorych nie podwyższa ryzyka błędu systematycznego względem analizy głównej), *Coutre 2018* i *Burger 2020* (badanie *RESONATE-2*; opisany przepływ świadczył o niewielkiej utracie pacjentów z obserwacji w grupie przyjmującej ibrutinib, jednak większą utratę odnotowano w grupie CHB,

co podwyższa ocenę ryzyka błędu względem analizy głównej) W badaniach *ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL11* i *RESONATE-2* dopuszczano *cross-over* między badanymi grupami, który, choć nie jest oceniany w narzędziu RoB 2, dodatkowo zaburza otrzymane wyniki. Dotyczy to zwłaszcza analizy OS, gdyż we włączonych próbach *cross-over* dopuszczano jedynie po progresji choroby, przez co nie wywiera on wpływu na analizę PFS. Przykładowo w badaniu *ELEVATE-TN* po wystąpieniu progresji choroby w grupie OBI+CHB na monoterapię AKA przeszło 45 (25,4%) chorych z tej grupy.

[REDACTED]

[REDACTED] Ogółem utrata chorych z obserwacji była jednak niewielka i brak jest podstaw, by podejrzewać, że dotyczyła głównie pacjentów z opisywanych podgrup, stąd ocena ryzyka błędu wynikającego z brakujących wyników nie zostałaby obniżona. Ryzyko nie zostałoby także uznane za wyższe w przypadku domeny oceniającej wpływ odstępstw od zaplanowanych interwencji ze względu na bardzo nieliczną podgrupę pacjentów, u których nie udało się wdrożyć zaplanowanego leczenia. W domenie narzędzia odnoszącej się do pomiaru punktu końcowego oraz selekcji prezentowanych wyników ocena byłaby identyczna z tą dla analizy głównej.

## 6.2.2 Populacja

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Ogółem, do badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego włączano dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego (CLL wymagająca leczenia). Do jednego z badań (*MaBLe*) początkowo, tj. przed zmianą protokołu, rekrutowano także chorych w nawrocie lub progresji po I linii leczenia, niemniej w analizach wyników wyodrębniono populację leczoną w I linii, i w metaanalizie sieciowej wykorzystano tylko wyniki dla wspomnianej populacji chorych. W badaniu *ELEVATE-TN*, jak i w większości pozostałych badań, rozpoznanie CLL oraz kwalifikację do rozpoczęcia leczenia I linii prowadzono zgodnie z kryteriami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* z 2008 roku (*Hallek 2018*), stanowiącymi aktualizację kryteriów *National Cancer Institute – Working Group (NCI WG)* z 1996 roku (*Cheson 1996*).

W odniesieniu do wieku i ogólnego stanu zdrowotnego badanych populacji, do badania *ELEVATE-TN* kwalifikowano pacjentów w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) lub obciążonych istotną współchorobowością (CrCl 30–69 ml/min lub CIRS-G  $>6$  pkt). Najbardziej zbliżone pod tym względem populacje chorych, z ograniczoną możliwością kwalifikacji do agresywnego leczenia systemowego, obejmowały badania *RESONATE-2* (wiek  $\geq 65$  lat, w przypadku w przypadku pacjentów do 70 rż. wymagana współchorobowość uniemożliwiająca zastosowanie schematu FCR), *MaBLe* (pacjenci niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną, m.in. z uwagi na skłonność do zakażeń, schorzenia autoimmunologiczne lub wiek  $>75$  lat), *CLL11* (istotne choroby współistniejące: CIRS  $>6$  lub CrCl 30–69 ml/min) i *ALLIANCE* (wiek  $\geq 65$  lat). Badanie *LRF CLL*, z uwagi na szerokie kryteria włączenia, obejmowało populację mieszaną pod względem wieku i współchorobowości. Natomiast 3 pozostałe badania, tj. *CLL8*, *CLL10* i *E1912* przeprowadzono w populacjach pacjentów o odmiennej charakterystyce, będących w stanie tolerować bardziej agresywną terapię I linii: w badaniach *CLL8* i *CLL10* – bez istotnego obciążenia współchorobowością (CIRS  $\leq 6$  i CrCl  $\geq 70$  ml/min); w badaniu *E1912* – w wieku nie przekraczającym 70 lat i stanie zdrowia umożliwiającym tolerancję

schematu FCR. Z kolei kryterium stanu sprawności w skali ECOG było w większości analizowanych badań zbliżone do przyjętego w badaniu *ELEVATE-TN*, tj. uwzględniano pacjentów sprawnych lub z umiarkowanie ograniczoną sprawnością (ECOG 0-2; z wyjątkiem badania *CLL8*, w którym wymagano oceny ECOG 0–1 oraz badań *CLL11* i *LRF CLL4*, w których ocena ECOG nie stanowiła kryterium selekcji). Zróżnicowanie kryteriów odnoszących się do wieku, stanu ogólnego i/lub współchorobowości pomiędzy badaniami związane było z obowiązującymi w okresie opracowywania protokołów tych badań wytycznymi praktyki klinicznej. Za złoty standard uważano immunochemioterapię w schemacie FCR, a wcześniej – chemioterapię z udziałem fludarabiny (FC). Z tego względu pacjenci zdolni tolerować tego typu agresywne leczenie, tj. młodszy i w dobrym stanie ogólnym (ang. *fit*), nie byli kwalifikowani do badań, w których testowano mniej toksyczne terapie, dedykowane jako alternatywa u osób starszych i/lub z istotnym obciążeniem chorobami współistniejącymi (*ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *RESONATE-2*). Z kolei stosowanie w badaniu schematów opartych na fludarabinie, w szczególności schematu FCR, powodowało konieczność wykluczenia, ze względów bezpieczeństwa, osób starszych i w gorszym stanie ogólnym/ze współchorobowością (ang. *unfit*; badanie *E1912*). Opracowanie leków z grupy inhibitorów BTK, takich jak akalabrutynib, doprowadziło do przełamania podziału na terapie dla pacjentów *fit* i *unfit* i zmiany w wytycznych – wnioskowana terapia jest zarejestrowana i kierowana we wnioskowanym programie do obu wymienionych grup pacjentów. Z uwagi jednak na obowiązujące autorów dostępnych badań wcześniejsze wytyczne i przeciwwskazania do poszczególnych terapii, przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z właściwymi komparatorami w populacji homogenicznej pod względem wieku, stanu ogólnego i współchorobowości nie jest obecnie możliwe.

Kryteria wykluczenia z analizowanych badań pierwotnych były na ogół zbliżone; w przypadku większości badań obejmowały m.in. rozpoznanie, aktualne lub w przeszłości, agresywnych nowotworów z komórek B (w tym zespół Richtera); obecność niekontrolowanych, jawnych klinicznie cytopenii autoimmunologicznych; obecność aktywnych, niekontrolowanych zakażeń wymagających dożylniej terapii przeciwniekcyjnej, jak również zakażenia HIV (w niektórych próbach – z określonymi wyjątkami), aktywnych zakażeń HBV lub HCV. Do badań nie kwalifikowano również chorych z rozpoznaniem innego nowotworu złośliwego (z określonymi wyjątkami leczonych z założeniem radykalnym nowotworów o dobrym rokowaniu) ani pacjentów z istotnymi, aktywnymi chorobami układu krążenia (w tym chorych po przebytych ostrych zespołach wieńcowych w półrocznym okresie poprzedzającym włączenie do badania); w części badań nie zdefiniowano szczegółowo kryteriów wykluczenia odnoszących się do chorób sercowo-naczyniowych, ale dyskwalifikacja chorych ze wspomnianymi schorzeniami wynikała z innych kryteriów włączenia lub wykluczenia, dotyczących współchorobowości (ocena w skali CIRS). Kryteria wykluczenia

odnoszące się do niedozwolonych terapii obejmowały na ogół przewlekłe stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów (systemowo), leczenie przeciwzakrzepowe i przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4/5.

Zestawienie badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej pod względem najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej. Szczegółowo wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku.

Tabela 46. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Kryterium
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Jednostka chorobowa, stadium zaawansowania</b>	
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008</li> <li>▪ Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008</li> <li>▪ CLL pośredniego lub wysokiego ryzyka w klasyfikacji Raia (wg wcześniejszego nazewnictwa stadia I/II lub II/IV)</li> <li>▪ Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej potwierdzone badaniem immunofenotypowym, wg kryteriów NCI WG</li> <li>▪ Stadium zaawansowania w klasyfikacji Bineta: C lub, w przypadku potwierdzonej choroby aktywnej, także A lub B (nieaktywna postać choroby w stadium A lub B stanowiła kryterium wykluczające; po poprawce w protokole wykluczano wszystkich chorych w stadium A)</li> </ul>
<i>CLL10<sup>+</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wg kryteriów iwCLL 2008</li> <li>▪ Stadium zaawansowania w klasyfikacji Bineta: C lub, w przypadku potwierdzonej choroby aktywnej, także A lub B</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008</li> <li>▪ Choroba wymagająca leczenia, tj. stadium C w klasyfikacji Bineta lub choroba objawowa</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wg kryteriów iwCLL 2008 (z uwzględnieniem rozpoznań chłoniaka z małych limfocytów B, zgodnie z kryteriami WHO)</li> <li>▪ Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (diagnoza na podstawie utrzymującej się limfocytozy, <math>&gt;10 \times 10^9/l</math> i nacieczenia <math>\geq 40\%</math> objętości szpiku kostnego), potwierdzone badaniem immunofenotypowym</li> <li>▪ Choroba wymagająca leczenia</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium zaawansowania w klasyfikacji Bineta: B, C lub A – progresywna (zdefiniowana jako utrzymujący się wzrost liczby limfocytów, z czasem podwojenia &lt;12 mies.; spadkowy trend w odniesieniu do stężenia hemoglobiny lub liczby płytek; powiększenie wątroby, śledziona lub węzłów chłonnych o &gt;50% lub pojawienie się wymienionych objawów, jeśli uprzednio nie były obecne; obecność najważniejszych objawów choroby)</li> </ul>
<i>MaBLe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej potwierdzone badaniem immunofenotypowym</li> <li>Aktywna choroba, wymagająca leczenia wg kryteriów NCI 2008 (iwCLL 2008), w tym objawowa CLL w stadium A w klasyfikacji Bineta i/lub CLL niskiego/pośredniego ryzyka w klasyfikacji Raia; początkowo do badania kwalifikowano chorych w stadium B lub C w klasyfikacji Bineta, po zmianie protokołu do badania włączano również chorych w stadium A wykazujących progresję choroby</li> </ul>
<i>RESONATE-2†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B wg kryteriów iwCLL 2008</li> <li>Aktywna choroba, wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008</li> <li>Choroba mierzalna w węzłach chłonnych (w badaniu TK)</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie CLL	
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia systemowego CLL</li> <li>Dozwolona wcześniejsza miejscowa radioterapia</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL</li> <li>Dozwolone: paliatywna steroidoterapia i leczenie autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub steroidami (leczenie rytuksymabem i/lub wysokimi dawkami steroidów musiało zostać zakończone najpóźniej 4 tyg. przed włączeniem do badania; paliatywnie podawane steroidy – w dziennej dawce ≤20 mg prednizonu lub równoważnej)</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL, z uwzględnieniem chemioterapii, radioterapii i immunoterapii</li> </ul>
<i>CLL10†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL, z uwzględnieniem chemioterapii, radioterapii i immunoterapii</li> <li>Dozwolone stosowanie prednizonu bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, w przypadku bardzo wysokiego miana limfocytów</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL, z uwzględnieniem chemioterapii, inhibitorów BTK i przeciwciał monoklonalnych oraz steroidów stosowanych w leczeniu autoimmunologicznych powikłań CLL</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL</li> </ul>
<i>MaBLe†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL <u>lub</u> nawrót choroby po 1 linii leczenia rytuksymabem i/lub chlorambucylem (do którego doszło po ≥12 miesiącach od otrzymania pierwszej dawki leków podawanych w I linii); po zmianie protokołu do badania nie włączano już chorych zakwalifikowanych do leczenia II linii; włączeni o badania pacjenci po I linii leczenia (włączeni przed zmianą protokołu) byli uwzględnieni w końcowych analizach<sup>^</sup></li> </ul>
<i>RESONATE-2†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak wcześniejszego leczenia CLL/SLL, z uwzględnieniem chemioterapii, radioterapii i/lub przeciwciał monoklonalnych</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	[REDACTED]
ELEVATE-TN	[REDACTED]
ALLIANCE	[REDACTED]
CLL8	[REDACTED]
CLL10	[REDACTED]
CLL11	[REDACTED]
E1912	[REDACTED]
LRF CLL4	[REDACTED]
MaBLe	[REDACTED]
RESONATE-2†	[REDACTED]
<b>Inne kryteria wpływające na kwalifikację do leczenia I linii (wiek, stan ogólny/sprawność, choroby współistniejące)</b>	
ELEVATE-TN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat <u>lub</u> 18–65 lat z chorobami współistniejącymi (CrCl 30–69 ml/min lub CIRS-G <math>&gt;6</math> pkt)</li> <li>▪ Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek</li> <li>▪ ECOG 0–2</li> <li>▪ Stan zdrowia umożliwiający poddanie się leczeniu ambulatoryjnemu, diagnostyce laboratoryjnej i ocenie radiologicznej</li> </ul>
ALLIANCE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 65</math> lat</li> <li>▪ ECOG 0–2</li> </ul>
CLL8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat*</li> <li>▪ Niewielkie obciążenie chorobami współistniejącymi (CIRS <math>\leq 6</math> i CrCl <math>\geq 70</math> ml/min)</li> <li>▪ ECOG 0–1</li> <li>▪ Oczekiwane przeżycie <math>&gt;6</math> mies.</li> </ul>
CLL10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat**</li> <li>▪ Pacjenci w dobrym stanie ogólnym (ang. <i>fit</i>), z niewielkim obciążeniem chorobami współistniejącymi (CIRS <math>\leq 6</math>, CrCl <math>\geq 70</math> mg/min); pacjenci z czynnością nerek zaburzoną w wyniku zajęcia węzłów chłonnych w jamie brzusznej podlegali włączeniu po kwalifikacji centralnej</li> <li>▪ ECOG 0–2</li> </ul>
CLL11	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Klinicznie istotne obciążenie chorobami współistniejącymi (CIRS <math>&gt;6</math> <u>lub</u> CrCl 30–69 ml/min)</li> <li>▪ Oczekiwane przeżycie <math>&gt;6</math> mies.</li> </ul>
E1912	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek 18–70 lat</li> <li>▪ Pacjenci będący w stanie tolerować terapię w schemacie FCR</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG 0-2</li> <li>▪ Oczekiwane przeżycie <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>
LRF CLL4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bez względu na wiek</li> <li>▪ Nie określono kryteriów odnoszących się do stanu ogólnego, stanu sprawności ani obciążenia chorobami współistniejącymi</li> </ul>
MaBLE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną, tj. spełniający <math>\geq 1</math> z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zakażenia oportunistyczne w wywiadzie</li> <li>○ nawracające zakażenia innego typu w stopniu nasilenia 3 lub 4</li> <li>○ poważne upośledzenie funkcji szpiku kostnego, z przyczyn innych niż CLL (np. małopłytkowość, niedokrwistość lub granulocytopenia)</li> <li>○ niedobór odporności</li> <li>○ wiek <math>&gt; 75</math> lat</li> <li>○ procesy autoimmunologiczne w wywiadzie lub dodatni wynik testu Coombsa</li> <li>○ zjawiska autoimmunologiczne (np. autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna małopłytkowość, plamica małopłytkowa, pęcherzyca, zespół Evansa)</li> <li>○ poważne uszkodzenie nerek</li> </ul> </li> <li>▪ ECOG 0–2</li> <li>▪ Oczekiwane przeżycie <math>\geq 6</math> miesięcy</li> </ul>
RESONATE-2†	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>&gt; 70</math> lat <u>lub</u> pacjenci w wieku 65-70 lat ze współchorobowością uniemożliwiającą leczenie w schemacie FCR, tj. spełniający <math>\geq 1</math> z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CrCL <math>&lt; 70</math> ml/min</li> <li>○ PLT <math>&lt; 100</math> tys./<math>\mu</math>l lub Hb <math>&lt; 10</math> g/dl</li> <li>○ klinicznie jawna cytopenia autoimmunologiczna (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość)</li> <li>○ ECOG 1 lub 2</li> </ul> </li> <li>▪ ECOG 0–2</li> <li>▪ Prawidłowa czynność nerek i wątroby</li> <li>▪ Oczekiwane przeżycie <math>\geq 4</math> miesięcy</li> </ul>
Parametry laboratoryjne	
ELEVATE-TN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ANC: <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 0,50 \times 10^9/l</math> u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego, niewymagających podawania czynnika wzrostu w okresie 7 dni poprzedzających ocenę</li> <li>▪ PLT: <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> lub <math>30 \times 10^9/</math> u pacjentów z zajęciem szpiku kostnego, niewymagających przetoczenia w okresie 7 dni poprzedzających ocenę; wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od przetoczeń.</li> <li>▪ AST i ALT <math>\leq 3,0 \times</math>GGN</li> <li>▪ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math>GGN</li> <li>▪ CrCL <math>\geq 30</math> ml/min</li> </ul>



Badanie	Kryterium
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych zajęciem szpiku kostnego</li> <li>PLT (nie przetoczone) <math>\geq 30\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych zajęciem wątroby, hemolizą lub zespołem Gilberta</li> <li>CrCL <math>\geq 40</math> ml/min</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST i ALT <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math></li> <li>Całkowita bilirubina <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math></li> <li>CrCl <math>\geq 70</math> ml/min</li> </ul>
<i>CLL10<sup>+</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST i ALT <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych CLL</li> <li>Całkowita bilirubina <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych CLL</li> <li>CrCl <math>\geq 70</math> ml/min</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych CLL (nieobecność innej dysfunkcji szpiku kostnego)</li> <li>PLT <math>\geq 75 \times 10^9/\text{l}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych CLL (nieobecność innej dysfunkcji szpiku kostnego)</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST i ALT <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math></li> <li>Całkowita bilirubina <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math>, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta</li> <li>CrCL <math>&gt; 40</math> ml/min</li> <li>PT/INR <math>&lt; 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>aPTT <math>&lt; 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>Wartości parametrów laboratoryjnych niespełniające powyższych kryteriów dopuszczano, jeżeli wynikały z zajęcia wątroby przez CLL</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywność enzymów wątrobowych i bilirubina <math>&lt; 2 \times \text{GGN}</math>, z wyjątkiem stanów spowodowanych CLL</li> <li>CrCL <math>\geq 30</math> ml/min</li> </ul>
<i>MaBLe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}</math></li> <li>PLT <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math></li> <li>Hb <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>Wartości w/w parametrów laboratoryjnych niespełniające powyższych kryteriów dopuszczano, jeżeli wynikały z zajęcia szpiku kostnego przez CLL</li> <li>AST, ALT, ALP <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>CrCL <math>\geq 30</math> ml/min</li> </ul>
<i>RESONATE-2<sup>+</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math> (bez podawania czynnika wzrostu przez <math>\geq 7</math> dni poprzedzających skryning)</li> <li>PLT <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math> (bez przetoczeń i podawania czynnika wzrostu przez <math>\geq 7</math> dni poprzedzających skryning)</li> <li>AST i ALT <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>CrCL <math>\geq 30</math> ml/min</li> </ul>

Badanie	Kryterium
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>	
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Białaczka lub chłoniak OUN</li> <li>▪ Białaczka prolimfocytowa – rozpoznana lub w wywiadzie</li> <li>▪ Zespół Richtera – podejrzewany lub w wywiadzie</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość immunologiczna lub małopłytkowość autoimmunologiczna, zdefiniowane jako spadek poziomu hemoglobiny lub PLT wtórny do destrukcji spowodowanej procesem autoimmunizacyjnym w czasie trwania skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (&gt;20 mg prednizonu na dobę lub odpowiednika)</li> <li>▪ Skaza krwotoczna w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transformacja CLL w agresywną postać hematologicznego nowotworu złośliwego z komórek B (zespół Richtera, DLBCL, białaczka prolimfocytowa)</li> <li>▪ Klinicznie jawna cytopenia autoimmunologiczna lub niedokrwistość hemolityczna z dodatnim wynikiem testu Coombsa</li> </ul>
<i>CLL10†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agresywna postać nowotworu złośliwego z komórek B (np. zespół Richtera)</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka (zespół Richtera)</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywna niedokrwistość hemolityczna, wymagająca terapii immunosupresyjnej, lub innego leczenia farmakologicznego (nie wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu Coombsa bez objawów hemolizy)</li> <li>▪ Zaburzenia krzepnięcia (np. choroba von Willebranda) lub hemofilia</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentów z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub małopłytkowością autoimmunologiczną włączano do badania po wcześniejszym leczeniu schorzenia autoimmunologicznego, przed rozpoczęciem leczenia CLL przypisanego w badaniu (pacjenci z dodatnim wynikiem testu Coombsa bez objawów hemolizy byli od razu poddawani randomizacji)</li> </ul>
<i>MaBLet†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transformacja w agresywną postać nowotworu złośliwego z dużych komórek B</li> <li>▪ Rozpoznanie lub podejrzenie przerzutów CLL do OUN</li> <li>▪ Poważna cytopenia autoimmunologiczna w ocenie lekarza prowadzącego (nie wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu Coombsa bez objawów klinicznych autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej)</li> </ul>
<i>RESONATE-2†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Białaczka lub chłoniak OUN</li> <li>▪ Zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa – podejrzewane lub w wywiadzie</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość immunologiczna lub małopłytkowość autoimmunologiczna</li> </ul>

Badanie	Kryterium
<b>Zakażenia</b>	
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne, niekontrolowane zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne (zdefiniowane jako wykazywanie trwających objawów przedmiotowych/podmiotowych związanych z infekcją, przy braku poprawy, pomimo stosowania właściwych antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylne leczenie przeciwniektymiczne.</li> <li>▪ Zakażenie HIV (obecne lub w wywiadzie)</li> <li>▪ Status serologiczny odpowiadający aktywnemu zakażeniu HBV lub HCV</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe wymagające stosowania dożylnej antybiotykoterapii</li> <li>▪ Aktywne zakażenie HBV</li> <li>▪ Znane zakażenie HIV, jeżeli liczba komórek CD4 wynosi &lt;350/mm<sup>3</sup> lub stosowane są niedozwolone leki wchodzące w interakcję z CYP</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze</li> </ul>
<i>CLL10†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze</li> <li>▪ Zakażenie HBV lub HCV</li> <li>▪ Zakażenie HIV</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, wymagające leczenia systemowego</li> <li>▪ Znane zakażenie HIV lub HTLV-1</li> <li>▪ Status serologiczny odpowiadający zakażeniu HBV lub HCV (pacjenci z dodatnim wynikiem badań serologicznych mogli jednak zostać włączeni do badania w przypadku niewykrywalnego DNA HBV i RNA HCV)</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niedawno przebyte zakażenia wymagające leczenia systemowego (antybiotykoterapii musiała zostać zakończona najpóźniej 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniu)</li> <li>▪ Znane, przewlekłe aktywne zakażenie HCV lub status serologiczny odpowiadający aktywnemu zakażeniu HBV lub HCV (dopuszczano pacjentów z ujemnym wynikiem badania PCR przed włączeniem do badania)</li> <li>▪ Dopuszczono udział pacjentów zakażonych HIV, przy spełnieniu dodatkowych kryteriów (odpowiednia liczba limfocytów CD4+, niska wiremia &lt;10 000 kopii HIV RNA/ml bez terapii, &lt;50 HIV RNA/ml przy terapii anty-HIV, brak zakażenia wirusami zapalenia wątroby B lub C, oraz brak rozwoju AIDS w wywiadzie)</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie określono</li> </ul>
<i>MaBLE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przewlekłe lub trwające, aktywne zakażenia wymagające leczenia systemowego</li> <li>▪ Znane zakażenie HIV</li> <li>▪ Znane, aktywne zakażenie HBV lub HCV</li> </ul>
<i>RESONATE-2†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne, niekontrolowane ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne, wymagające dożylnej antybiotykoterapii</li> <li>▪ Zakażenie HIV w wywiadzie</li> <li>▪ Status serologiczny odpowiadający aktywnemu zakażeniu HBV lub HCV</li> </ul>
<b>Inne choroby/stany współistniejące lub przebyte</b>	

Badanie	Kryterium
ELEVATE-TN	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyłączeniem: nowotworów złośliwych leczonych z założeniem radykalnym, właściwie leczonego lentiginalnego czerniaka skóry lub nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, właściwie leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i></li> <li>▪ Istotna choroba układu sercowo-naczyniowego</li> <li>▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit</li> <li>▪ Obecność wrzodu żołądkowo – jelitowego rozpoznanego w badaniu endoskopowym w ciągu 3 miesięcy poprzedzających skryning</li> <li>▪ Trwająca choroba zagrażająca życiu, stan chorobowy, dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócić przebieg badania</li> <li>▪ Ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
ALLIANCE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV, niestabilna dławica piersiowa, niekontrolowana arytmia serca</li> <li>▪ Zawał serca, krwawienie śródczaszkowe lub udar w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</li> <li>▪ Znana alergia na mannitol</li> <li>▪ Stwierdzona uprzednio, znacząca nadwrażliwość na rytuksymab (z wyłączeniem reakcji związanych z wlewem)</li> </ul>
CLL8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inny niż CLL, aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub guza leczonego chirurgicznie z założeniem radykalnym)</li> <li>▪ Choroba współistniejąca wymagająca przewlekłego (&gt;1 mies.) stosowania glikokortykosteroidów</li> <li>▪ Zaburzenia układu nerwowego (ang. <i>cerebral dysfunction</i>), uniemożliwiające podawanie chemioterapii</li> <li>▪ Znana nadwrażliwość z reakcją anafilaktyczną na humanizowane przeciwciała monoklonalne lub którykolwiek z badanych leków</li> <li>▪ Wszelkie współistniejące stany medyczne lub psychologiczne uniemożliwiające udział w badaniu</li> <li>▪ Ciąża i/lub karmienie piersią</li> </ul>
CLL10†	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaburzenia czynności nerek inne, niż wynikające z zajęcia węzłów chłonnych w jamie brzusznej</li> <li>▪ Inny aktywny nowotwór złośliwy, wymagający leczenia (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego skóry, nowotworu złośliwego leczonego chirurgicznie z założeniem radykalnym i leczonego z powodzeniem złośliwego nowotworu wtórnego)</li> <li>▪ Choroba współistniejąca wymagająca przewlekłego (&gt;1 mies.) stosowania glikokortykosteroidów</li> <li>▪ CIRS &gt;6 lub ocena 4 w jednej z kategorii narządowych</li> <li>▪ Ciąża i/lub karmienie piersią</li> </ul>
CLL11	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór złośliwy w wywiadzie, potencjalnie utrudniający przestrzeganie protokołu przez chorego lub interpretację wyników (z wyłączeniem nowotworu w stadium remisji bez leczenia przez ≥2 lata przed włączeniem do badania, raka szyjki macicy <i>in situ</i>, raka podstawnokomórkowego skóry, leczonego chirurgicznie raka prostaty o niskiej złośliwości, raka piersi <i>in situ</i> – DCIS, leczonego wyłącznie lumpektomią)†</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Upośledzenie <math>\geq 1</math> narządu lub układu narządów ocenione na 4 punkty w skali CIRS, z wyjątkiem oczu, uszu, jamy nosowej, gardła i krtani</li> <li>▪ Upośledzona funkcja nerek (CrCL &lt;30 ml/min)</li> <li>▪ Upośledzona funkcja wątroby</li> <li>▪ Poważne reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne; znana nadwrażliwość lub alergia na produkty mysie</li> <li>▪ Nadwrażliwość na chlorambucyl lub którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>▪ Ciąża i/lub karmienie piersią</li> </ul>
E1912	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inna współistniejąca, aktywna choroba nowotworowa (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>), wymagająca leczenia lub zmniejszająca oczekiwane przeżycie do <math>\leq 2</math> lat</li> <li>▪ Niewydolność serca w klasie NYHA III lub IV</li> <li>▪ Zawał serca, niestabilna dławica piersiowa lub ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Zdarzenie mózgowo-naczyniowe lub krwawienie śródczaszkowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy</li> <li>▪ Aktywne, klinicznie istotne uszkodzenie wątroby</li> <li>▪ Brak możliwości połknięcia kapsułek, choroba istotnie zaburzająca funkcję układu pokarmowego, przebyta resekcja żołądka lub jelita cienkiego, objawowa choroba zapalna jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, częściowa lub całkowita niedrożność jelit</li> <li>▪ Ciąża i/lub karmienie piersią</li> </ul>
LRF CLL4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie innej choroby zagrażającej życiu (np. raka)</li> <li>▪ Niewydolność nerek (CrCL &lt;30 ml/min)</li> <li>▪ Ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę</li> </ul>
MaBLc	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inny nowotwór złośliwy w okresie 5 lat poprzedzających włączenie do badania, z wyjątkiem leczonych z założeniem radykalnym: raka szyjki macicy <i>in situ</i>, raka podstawnokomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry</li> <li>▪ Istotna klinicznie choroba naczyń mózgowych w wywiadzie, z przetrwałymi następstwami</li> <li>▪ Ciężkie schorzenie potencjalnie zakłócające zdolność do udziału w badaniu</li> <li>▪ Upośledzenie funkcji nerek lub wątroby (na podst. parametrów laboratoryjnych)</li> <li>▪ Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na składniki badanego leku</li> <li>▪ Ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
RESONATE-2†	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem: nowotworu leczonego z założeniem radykalnym, przy braku objawów aktywnej choroby przez &gt;3 lata poprzedzające skryning, przy niskim ryzyku nawrotu w opinii lekarza; właściwie leczonego nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry lub lentiginalnego czerniaka skóry, bez objawów choroby; właściwie leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> bez objawów choroby</li> <li>▪ Aktywna, klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego lub zawał serca w okresie 6 mies. poprzedzających randomizację</li> <li>▪ Niezdolność do połykania kapsułek lub tabletek lub choroba istotnie upośledzająca funkcję układu pokarmowego</li> <li>▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w okresie 6 mies. poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba zagrażająca życiu, stan lub dysfunkcja narządowa, która mogłaby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócić przebieg badania</li> </ul>
<b>Leczenie – wymagane, stosowane lub przebyte</b>	
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej &gt;20 mg w ciągu tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak wziewna sterydoterapia w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego</li> <li>Wymagane lub stosowane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki badanego leku</li> <li>Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej</li> <li>Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A</li> <li>Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konieczność leczenia prednizonem w dawce <math>\geq 20</math> mg dziennie lub innym kortykosteroidem w dawce równoważnej</li> <li>Systemowe leczenie przeciwzakrzepowe heparyną lub warfaryną (leczenie warfaryną musiało zostać zakończone najpóźniej 30 dni przed włączeniem do badania)</li> <li>Konieczność leczenia silnym inhibitorem lub induktorem cytochromu CYP3A4/5</li> <li>Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 10 dni lub drobny zabieg chirurgiczny w ciągu 7 dni poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>
<i>CLL8</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba współistniejąca wymagająca przewlekłego (&gt;1 mies.) stosowania glikokortykosteroidów</li> <li>Leczenie jakimkolwiek innym lekiem eksperymentalnym lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>
<i>CLL10+</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym</li> </ul>
<i>CLL11</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjęcie żywej szczepionki w okresie <math>\leq 28</math> dni poprzedzających randomizację</li> </ul>
<i>E1912</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie glikokortykosteroidów, z wyjątkiem niskich dawek (&lt;10 mg równoważnej dawki prednizonu) stosowanych w leczeniu schorzeń niehematologicznych (np. przy przewlekłej niewydolności nadnerczy)</li> <li>Stosowanie systemowych leków immunosupresyjnych (innych niż glikokortykosteroidy) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania</li> <li>Leczenie ogólnoustrojowymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, inni antagoniści witaminy K) na przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania</li> <li>Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed podaniem 1 dawki leku w ramach badania</li> <li>Stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4/5</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania, lub mały zabieg chirurgiczny w ciągu 3 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania</li> <li>▪ Stosowanie eksperymentalnych leków</li> <li>▪ Radioterapia w okresie do 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania</li> </ul>
<i>LRF CLL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie określono</li> </ul>
<i>MaBLe†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakakolwiek inna, jednocześnie prowadzona terapia przeciwnowotworowa</li> <li>▪ Planowane lub wykonane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego</li> <li>▪ Schorzenie wymagające przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów w dawkach &gt;20 mg ekwiwalentu prednizolonu dziennie (dozwolono stosowanie glikokortykosteroidów z przyczyn innych niż CLL, w dawce ≤20 mg/dzień prednizonu lub innego leku w dawce równoważnej oraz steroidów stosowanych miejscowo lub wziewnie)</li> <li>▪ Radioimmunoterapia w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu</li> <li>▪ Jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne przyjęte w okresie 30 dni poprzedzających skryning</li> </ul>
<i>RESONATE-2†</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przyjęcie immunoterapii, szczepionki lub leku eksperymentalnego w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację</li> <li>▪ Stosowanie kortykosteroidów w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki leku w badaniu, z wyłączeniem leków wziewnych i stosowanych miejscowo; konieczność stosowania systemowych steroidów w dziennych dawkach &gt;20 mg równoważnika prednizonu oraz stosowanych w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację</li> <li>▪ Konieczność stosowania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną</li> <li>▪ Konieczność stosowania silnych inhibitorów CYP3A4/5 i/lub CYP2D6</li> </ul>

\* W głównej publikacji (*Hallek 2010*) podano, że do badania włączono pacjentów w wieku 30–81 lat, co odpowiada zakresowi wyjściowego wieku we włączonej próbie chorych; wg dokumentu *Protocol synopsis* i rekordu w rejestrze *ClinicalTrials.gov* do badania włączano chorych w wieku ≥18 lat;

\*\* W głównej publikacji (*Eichhorst 2016*) podano, że do badania włączono pacjentów w wieku 33–81 lat, co nie stanowi kryterium włączenia, lecz odpowiada zakresowi wieku we włączonej próbie chorych; wg rekordu w rejestrze *ClinicalTrials.gov* do badania włączano chorych w wieku ≥18 lat;

^ w publikacji z badania wyodrębniono populację chorych wcześniej nieleczonych i tylko ta populacja została uwzględniona w metaanalizie sieciowej dla porównania pośredniego w 1 linii leczenia CLL;

^^

† Dane uzupełnione na podst. rekordu badania w bazie *ClinicalTrials.gov*, stan na dzień 22.06.2021.

### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

Łączna populacja pacjentów uwzględniona w metaanalizie sieciowej liczyła 4686 pacjentów, z czego 179 było leczonych akalabrutynibem. We wszystkich badaniach uwzględnionych w sieci porównania pośredniego większość (przeważnie 60–70%) pacjentów stanowili mężczyźni. Do większości włączonych prób kwalifikowano chorych w wieku o medianie powyżej 70 lat; w trzech badaniach – w wieku o medianie pomiędzy 60 a 70 rokiem życia. Tylko próba *E1912* złożona była ze stosunkowo młodych pacjentów

(mediana wieku 57 i 58 lat odpowiednio w wyróżnionych grupach). Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań były zrównoważone pod względem cech demograficznych. Zestawienie włączonych badań pod względem najważniejszych charakterystyk demograficznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47 Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii w zakresie cech demograficznych.

Badanie	Interwencja	Wartość	
<b>Liczba ocenianych pacjentów</b>			
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	179	
	CHB+OBI	177	
<i>ALLIANCE</i>	B+R	183	
	IBR	182	
	IBR+R	182	
<i>CLL8</i>	FC	409	
	FCR	408	
<i>CLL10</i>	FCR	284	
	B+R	280	
<i>CLL11<sup>†</sup></i>	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	238
		CHB	118
	CHB+R vs CHB	CHB+R	233
		CHB	118
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	333
		CHB+R	330
<i>E1912</i>	IBR+R	354	
	FCR	175	
<i>LRF CLL4</i>	CHB	387	
	FC	196	
<i>MaBLe<sup>^</sup></i>	R+B	121	
	CHB+R	120	
<i>RESONATE-2</i>	IBR	136	
	CHB	133	
<b>Odsetek pacjentów płci męskiej, n (%)</b>			
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	111 (62,0%)	
	CHB+OBI	106 (59,9%)	
<i>ALLIANCE</i>	B+R	119 (65%)	



Badanie	Interwencja	Wartość	
CLL8	IBR	123 (68%)	
	IBR+R	125 (69%)	
	FC	304 (74%)	
	FCR	303 (74%)	
CLL10	FCR	201 (71%)	
	B+R	207 (74%)	
CLL11†	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	140 (59%)
		CHB	75 (64%)
	CHB+R vs CHB	CHB+R	149 (64%)
		CHB	75 (64%)
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	203 (61%)
		CHB+R	204 (62%)
E1912	IBR+R	236 (66,7%)	
	FCR	120 (68,6%)	
LRF CLL4	CHB	286 (74%)	
	FC	145 (74%)	
MaBLc	R+B	70 (58%)	
	CHB+R	80 (67%)	
RESONATE-2	IBR	88 (65%)	
	CHB	81 (61%)	
<b>Mediana wieku (zakres) [lata]</b>			
ELEVATE-TN	AKA	70,0 (IQR: 66,0-75,0)	
	CHB+OBI	71,0 (IQR: 67,0-76,0)	
ALLIANCE	B+R	70 (65-86)	
	IBR	71 (65-89)	
	IBR+R	71 (65-86)	
CLL8	FC	61 (36-81)	
	FCR	61 (30-80)	
CLL10	FCR	62,1 (55,0-67,0)	
	B+R	61,0 (54,0-69,0)	
CLL11	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	74 (39-88)
		CHB	72 (43-87)
	CHB+R vs CHB	CHB+R	73 (40-90)
		CHB	72 (43-87)



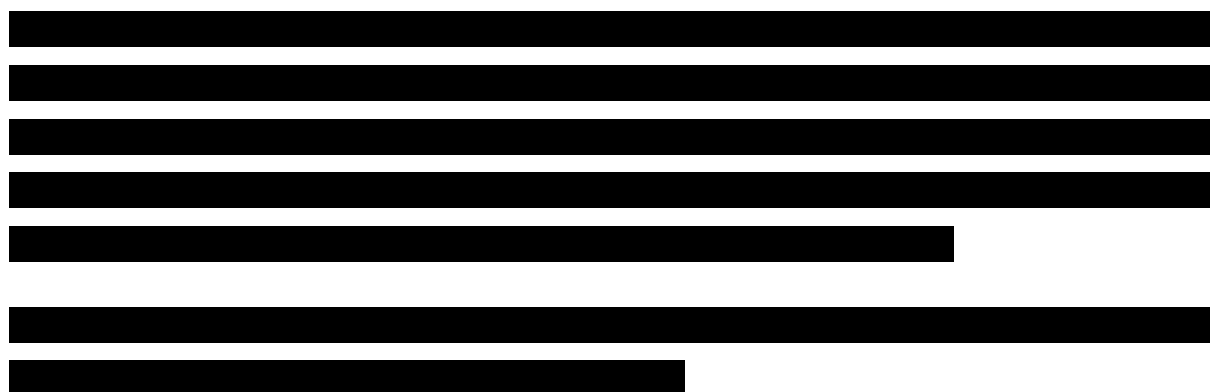


Tabela 48. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii w zakresie cech cytogenetycznych.

Badanie	Interwencja	Wartość
<i>ELEVATE-TN</i>		
<i>ALLIANCE</i>		
<i>CLL8</i>		
<i>CLL10</i>		
<i>CLL11</i>		
<i>E1912</i>		
<i>LRF CLL4</i>		
<i>MaBLE</i>		
<i>RESONATE-2</i>		

Badanie	Interwencja	Wartość
<i>ELEVATE-TN</i>		
<i>ALLIANCE</i>		
<i>CLL8</i>		
<i>CLL10</i>		
<i>CLL11</i>		
<i>E1912</i>		
<i>LRF CLL4</i>		
<i>MaBLE</i>		
<i>RESONATE-2</i>		
<i>ELEVATE-TN</i>		
<i>ALLIANCE</i>		
<i>CLL8</i>		
<i>CLL10</i>		

Badanie	Interwencja	Wartość
CLL11		
E1912		
LRF CLL4		
MaBLe		
RESONATE-2		
ELEVATE-TN		
ALLIANCE		
CLL8		
CLL10		
CLL11		
E1912		

Badanie	Interwencja	Wartość
<i>LRF CLL4</i>		
<i>MaBLc</i>		
<i>RESONATE-2</i>		
<i>ELEVATE-TN</i>		
<i>ALLIANCE</i>		
<i>CLL8</i>		
<i>CLL10</i>		
<i>CLL11</i>		
<i>E1912</i>		
<i>LRF CLL4</i>		
<i>MaBLc</i>		
<i>RESONATE-2</i>		
†		

W zdecydowanej większości pacjentów w analizowanych badaniach charakteryzowali się dobrze zachowaną sprawnością (0–1 w skali ECOG); stan sprawności określono dla wszystkich badań z wyjątkiem *CLL11*. Stopień obciążenia pacjentów chorobami współistniejącymi w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) określono w jedynie 4 badaniach. W przypadku pozostałych uwzględnionych badań w publikacjach nie zawarto informacji o obciążeniu pacjentów chorobami współistniejącymi ocenianym w tej skali, w tym brak jest danych dla populacji badania *ELEVATE-TN*. W dwóch badaniach próby charakteryzowały się niskim wynikiem w skali CIRS: *CLL8* (mediana 1 w obu wyróżnionych grupach) i *CLL10* (mediana 2 w obu wyróżnionych grupach). W badaniu *RESONATE-2* wynik >6, oznaczający istotną współchorobowość, miało ok. 1/3 pacjentów, natomiast w próbie *CLL11* – ok. 75% pacjentów. Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań, dla których odpowiednie dane były dostępne, były zrównoważone pod względem stopnia sprawności i obciążenia chorobami współistniejącymi.

W 5 badaniach (*ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL10*, *CLL11* i *E1912*) określono przeciętny (mediana) klirens kreatyniny w badanych próbach chorych. Mediany te pozostawały powyżej 60 ml/min (najwyższe były w badaniach *CLL10* i *E1912* – ok. 90 ml/min), co świadczy o zachowanej funkcji nerek u dużej części kwalifikowanych pacjentów.

Zestawienie włączonych badań pod względem stanu sprawności i współchorobowości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii: stan sprawności i obciążenie chorobami współistniejącymi.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>		
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	0-1: 165 (92,2%) 2: 14 (7,8%)
	CHB+OBI	0-1: 167 (94,4%) 2: 10 (5,6%)
<i>ALLIANCE</i>	B+R	0: 98 (54%) 1: 75 (41%) 2: 10 (5%)
	IBR	0: 87 (48%) 1: 90 (49%) 2: 5 (3%)
	IBR+R	0: 86 (47%) 1: 94 (52%) 2: 2 (1%)

Badanie	Interwencja	Wartość	
CLL8	FC	0: 226 (58%) 1: 164 (42%)*	
	FCR	0: 221 (56%) 1: 174 (44%)*	
CLL10	FCR	0: 180 (64%) 1: 95 (34%) 2: 6 (2%)	
	B+R	0: 177 (64%) 1: 98 (36%) 2: 1 (<1%)	
CLL11	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	mediana: 1
		CHB	mediana: 1
	CHB+R vs CHB	CHB+R	mediana: 1
		CHB	mediana: 1
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	mediana: 1
		CHB+R	mediana: 1
E1912	IBR+R	0: 226 (63,8%) 1: 119 (33,6%) 2: 9 (2,5%)	
	FCR	0: 109 (62,3%) 1: 63 (36,0%) 2: 3 (1,7%)	
	CHB	bd.	
LRF CLL4	FC	bd.	
	R+B	0: 62 (51%) 1: 50 (41%) 2: 9 (7%)	
MaBLe	CHB+R	0: 59 (49%) 1: 51 (43%) 2: 8 (7%) wynik nieznan: 2 (2%)	
	IBR	0: 60 (44%) 1: 65 (48%) 2: 11 (8%)	
RESONATE-2	R+B	0: 54 (41%) 1: 67 (50%) 2: 12 (9%)	



Badanie	Interwencja	Wartość	
	<b>Skala CIRS, n (%)</b>		
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	bd.	
	CHB+OBI	bd.	
<i>ALLIANCE</i>	B+R	bd.	
	IBR	bd.	
	IBR+R	bd.	
<i>CLL8</i>	FC	mediana (zakres): 1 (0-8)	
	FCR	mediana (zakres): 1 (0-7)	
<i>CLL10</i>	FCR	CIRS ≤ 3: 240 (85%) mediana (zakres): 2,0 (1,0-3,0)	
	B+R	CIRS ≤ 3: 234 (84%) mediana (zakres): 2,0 (0-3,0)	
<i>CLL11</i>	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	CIRS ≤ 6: 59 (25%) CIRS > 6: 179 (75%) mediana (zakres): 8 (1-20)
		CHB	CIRS ≤ 6: 26 (22%) CIRS > 6: 92 (78%) mediana (zakres): 8 (0-18)
	CHB+R vs CHB	CHB+R	CIRS ≤ 6: 66 (28%) CIRS > 6: 167 (72%) mediana (zakres): 8 (0-18)
		CHB	CIRS ≤ 6: 26 (22%) CIRS > 6: 92 (78%) mediana (zakres): 8 (0-18)
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	CIRS ≤ 6: 74 (22%) CIRS > 6: 259 (78%) mediana (zakres): 8 (0-22)
		CHB+R	CIRS ≤ 6: 84 (25%) CIRS > 6: 246 (75%) mediana (zakres): 8 (0-18)
	<i>E1912</i>	IBR+R	bd.
		FCR	bd.
<i>LRF CLL4</i>	CHB	bd.	
	FC	bd.	
<i>MaBLe</i>	R+B	bd.	
	CHB+R	bd.	
<i>RESONATE-2</i>	IBR	CIRS > 6: 42 (31%)	

Badanie	Interwencja	Wartość	
	CHB	CIRS > 6: 44 (33%)	
<b>Klirens kreatyniny, mediana (IQR) [mL/min]</b>			
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	75,0 (58,0-98,0)	
	CHB+OBI	70,0 (55,0-90,0)	
<i>ALLIANCE</i>	B+R	67 (zakres: 40-180)	
	IBR	69 (zakres: 39-158)	
	I+R	67 (zakres: 40-179)	
<i>CLL8</i>	FC	bd.	
	FCR	bd.	
<i>CLL10</i>	FCR	87,0 (71,7-106,9)	
	B+R	86,4 (72,6-101,6)	
<i>CLL11</i>	CHB+OBI vs CHB	OBI +CHB	61,4
		CHB	63,8
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	61,8
		CHB+R	63,8
	CHB+OBI vs. CHB+R	CHB+OBI	62,5
		CHB+R	62,6
<i>E1912</i>	IBR+R	94,8 (86,2-123,9)	
	FCR	94,5 (86,8-117,9)	
<i>LRF CLL4</i>	CHB	bd.	
	FC	bd.	
<i>MaBL2</i>	R+B	bd.	
	CHB+R	bd.	
<i>RESONATE-2</i>	IBR	bd.	
	CHB	bd.	

\* obliczone na podst. danych zawartych w publikacji

W przypadku większości włączonych badań (*ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL10*, *E1912*, *LRF CLL4* i *RESONATE-2*) określono wyjściowy stopień zaawansowania CLL w klasyfikacji Raia. W każdym z tych badań odsetek chorych z CLL w stopniu III lub IV kształtował się w granicach ok. 40–50%. W pięciu próbach (*CLL8*, *CLL10*, *CLL11*, *LRF CLL4*, *MaBL2*) podano również wyjściowy stopień zaawansowania CLL w klasyfikacji Bineta. Także porównanie tego parametru wskazuje na dość dużą homogeniczność prób włączonych do sieci porównania pośredniego – odsetek chorych z CLL w stopniu C w każdym ze wspomnianych badań wynosił ok. 30-40%, a u największego odsetka pacjentów stwierdzano CLL w stopniu zaawansowania B (poza grupą B+R badania *CLL10*); jedynie badania *CLL8* i *MaBL2* odbiegały od pozostałych

prób stosunkowo niskimi odsetkami chorych z CLL w stopniu A. Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań, były zrównoważone pod względem proporcji pacjentów z CLL w poszczególnych stopniach zaawansowania.

W przypadku dwóch badań (*ELEVATE-TN* oraz *RESONATE-2*) podano odsetek pacjentów z masywną zmianą nowotworową (ang. *bulky disease*), definiowaną jako obecność zmian nowotworowych  $\geq 5$  cm. Nie obserwowano istotnych różnic w liczbie pacjentów z taką zmianą w analizowanych badaniach ani pomiędzy porównywanymi ramionami w ramach badań, w obu badaniach stanowili oni ok. 30-40% włączonych chorych.

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania CLL oraz odsetków pacjentów z chorobą masywną w ramionach badań pierwotnych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 49. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii: stopień zaawansowania CLL.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Klasyfikacja Raia, n (%)</b>		
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA	0: 0
		I: 48 (26,8%)
		II: 44 (24,6%)
		III: 50 (27,9%)
	IV: 37 (20,7%)	
	CHB+OBI	0: 1 (0,6%)
I: 50 (28,2%)		
II: 48 (27,1%)		
III: 40 (22,6%)		
IV: 38 (21,5%)		
<i>ALLIANCE</i>	B+R	I-II: 84 (46%)
		III-IV: 99 (54%)
	IBR	I-II: 83 (46%)
		III-IV: 99 (54%)
IBR+R	I-II: 84 (46%)	
	III-IV: 98 (54%)	
<i>CLL8</i>	FC	bd.
	FCR	bd.
<i>CLL10</i>	FCR	0: 7 (3%)
		I: 29 (13%)

Badanie	Interwencja	Wartość	
		II: 86 (39%) III: 44 (20%) IV: 55 (25%).	
	B+R	0: 11 (5%) I: 32 (14%) II: 84 (37%) III: 34 (15%) IV: 65 (29%)	
CLL11	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	bd.
		CHB	bd.
	CHB+R vs CHB	CHB+R	bd.
		CHB	bd.
CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	bd.	
	CHB+R	bd.	
E1912	IBR+R	0: 11 (3,1%) I-II: 187 (52,8%) III-IV: 156 (44,1%)	
	FCR	0: 9 (5,1%) I-II: 94 (53,7%) III-IV: 72 (41,1%)	
LRF CLL4	CHB	ogółem w badaniu†: 0: 32 (4%) I: 188 (24%) II: 248 (32%) III: 162 (21%) IV: 147 (19%)	
	FC		
MaBLc	R+B	bd.	
	CHB+R	bd.	
RESONATE-2	IBR	III-IV: 60 (44%)	
	CHB	III-IV: 62 (47%)	
<b>Klasyfikacja Bineta, n (%)</b>			
ELEVATE-TN	AKA	bd.	
	CHB+OBI	bd.	
ALLIANCE	B+R	bd.	
	IBR	bd.	
	IBR+R	bd.	
CLL8	FC	A: 22 (5%) B: 259 (63%)	

Badanie	Interwencja	Wartość
		C: 126 (31%)
	FCR	A: 18 (4%) B: 263 (64%) C: 126 (31%)
<i>CLL10</i>	FCR	A: 63 (22%) B: 105 (37%) C: 114 (41%)
	B+R	A: 62 (22%) B: 107 (38%) C: 110 (39%)
	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI A: 55 (23%) B: 98 (41%) C: 85 (36%)
		CHB A: 24 (20%) B: 50 (42%) C: 44 (37%)
<i>CLL11</i>	CHB+R vs CHB	CHB+R A: 49 (21%) B: 100 (43%) C: 84 (36%)
		CHB A: 24 (20%) B: 50 (42%) C: 44 (37%)
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI A: 74 (22%) B: 142 (43%) C: 117 (35%)
		CHB+R A: 74 (22%) B: 135 (41%) C: 121 (37%)
<i>E1912</i>	IBR+R	bd.
	FCR	bd.
<i>LRF CLL4</i>	CHB	A: 96 (25%) B: 172 (44%) C: 119 (31%)
	FC	A progresująca: 49 (25%) B: 89 (45%) C: 58 (30%)
<i>MaBLc</i>	R+B	A: 6 (5%) B: 73 (60%) C: 37 (31%)

Badanie	Interwencja	Wartość	
		bd.: 5 (4%)	
	CHB+R	A: 8 (7%) B: 66 (55%) C: 43 (36%) bd.: 3 (3%)	
RESONATE-2	IBR	bd.	
	CHB	bd.	
<b>Pacjenci ze zmianą masywną (<i>bulky disease</i>, <math>\geq 5</math> cm), n (%)</b>			
ELEVATE-TN	AKA	68 (38,0%*)	
	CHB+OBI	55 (31,1%*)	
ALLIANCE	B+R	bd.	
	IBR	bd.	
	IBR+R	bd.	
CLL8	FC	bd.	
	FCR	bd.	
CLL10	FCR	bd.	
	B+R	bd.	
CLL11	CHB+OBI vs CHB	CHB+OBI	bd.
		CHB	bd.
	CHB+R vs CHB	CHB+R	bd.
		CHB	bd.
	CHB+OBI vs CHB+R	CHB+OBI	bd.
		CHB+R	bd.
E1912	IBR+R	bd.	
	FCR	bd.	
LRF CLL4	CHB	bd.	
	FC	bd.	
MaBLe	B+R	bd.	
	CHB+R	bd.	
RESONATE-2	IBR	54 (40%)	
	CHB	40 (30%)	

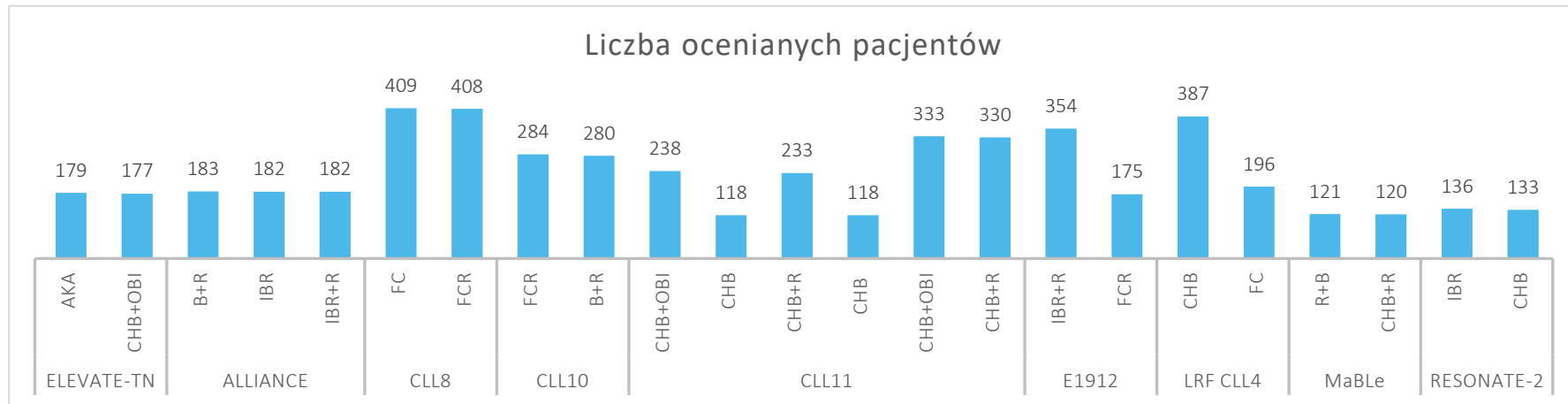
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† charakterystyka dostępna łącznie dla wszystkich trzech grup badania (z uwzględnieniem grupy leczonej fludarabiną, wykluczonej z meta-analizy sieciowej).

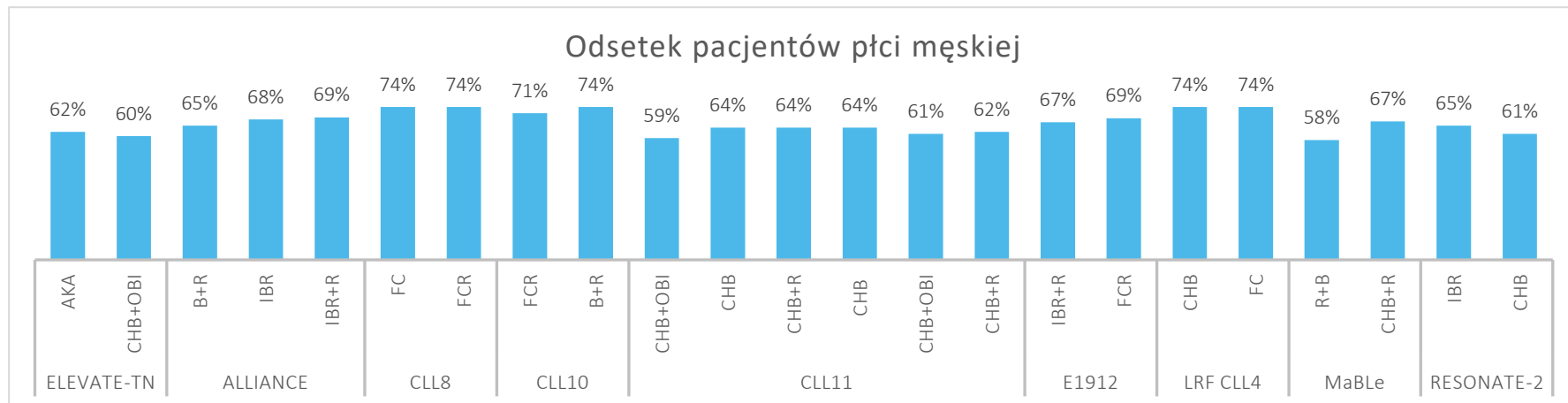
---

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach pierwotnych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przedstawiono dodatkowo na wykresach, zamieszczonych na kolejnych stronach. W przypadku badania *MaBL*e prezentowano wyłącznie podgrupę chorych leczonych w I linii. Brak słupka i etykiety z wartością oznacza brak danych dotyczących danej charakterystyki w dostępnych źródłach dotyczących opisywanego badania (wartości zerowe opisano w etykietach).

Wykres 3. Liczba pacjentów ocenianych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii (grupy uwzględnione w metaanalizie sieciowej).

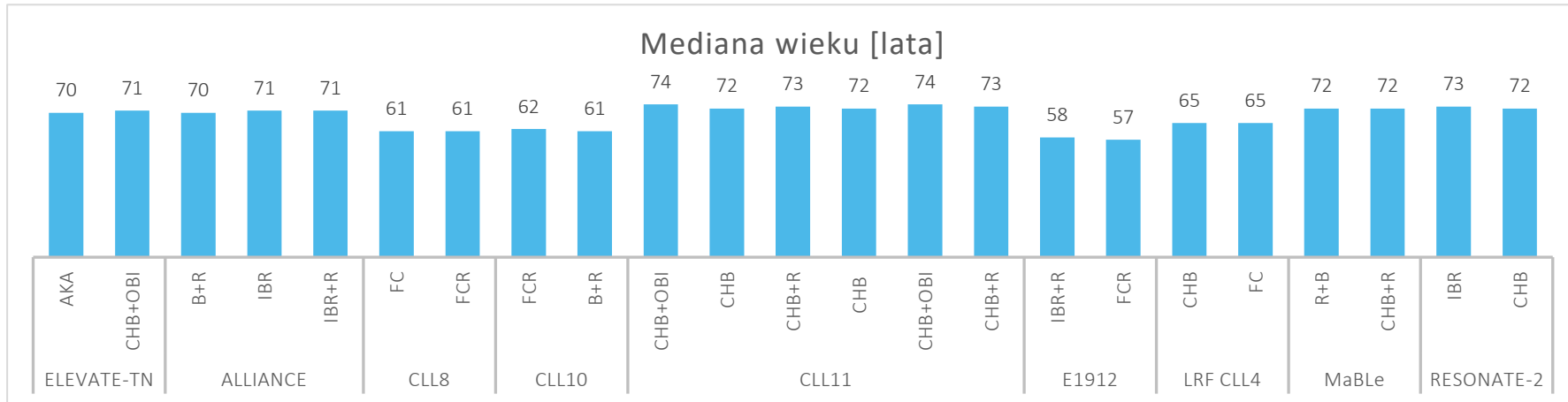


Wykres 4. Odsetek pacjentów płci męskiej w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.

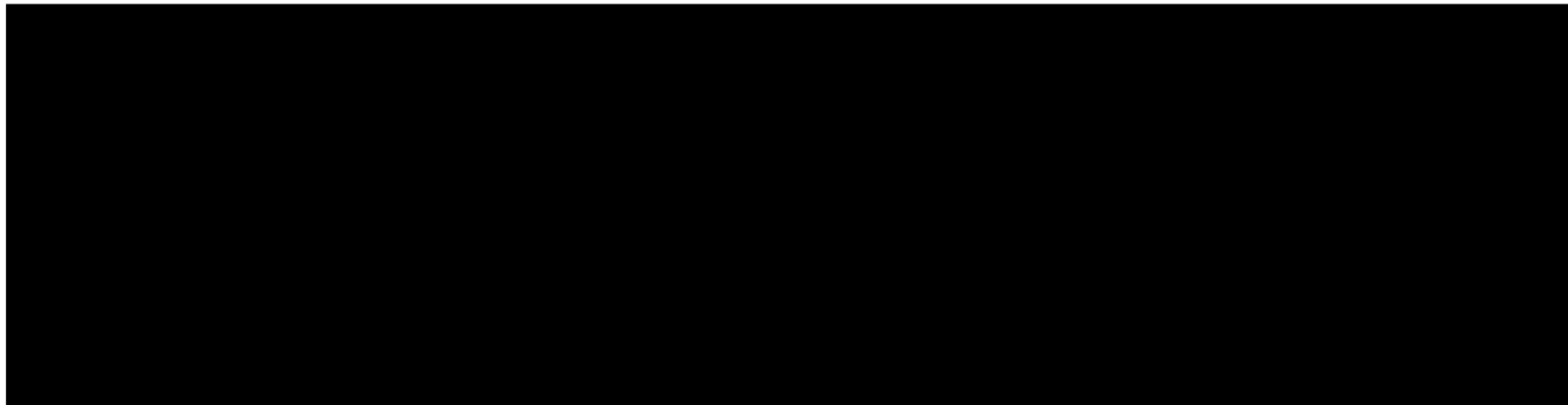




Wykres 5. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.



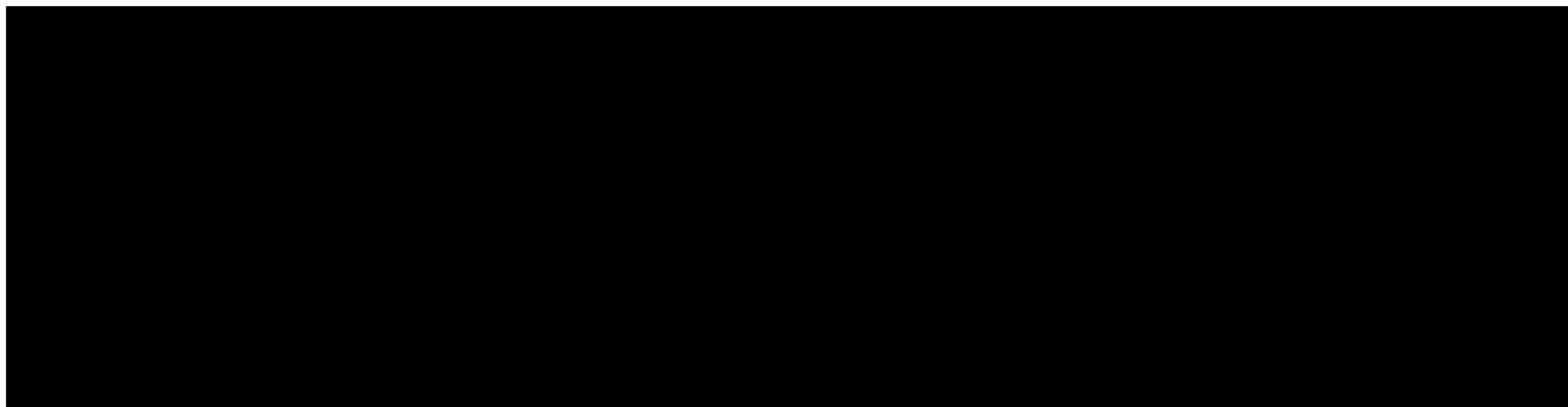
Wykres 6.



---

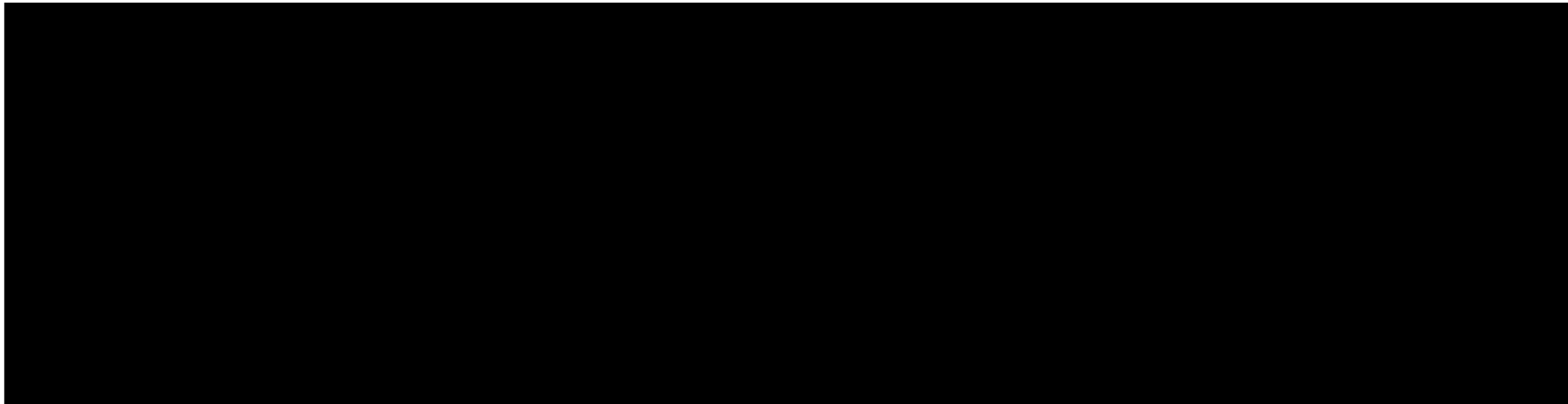
† charakterystyka dostępna łącznie dla wszystkich trzech grup badania (z uwzględnieniem grupy leczonej fludarabiną, wykluczonej z metaanalizy sieciowej)

Wykres 7.

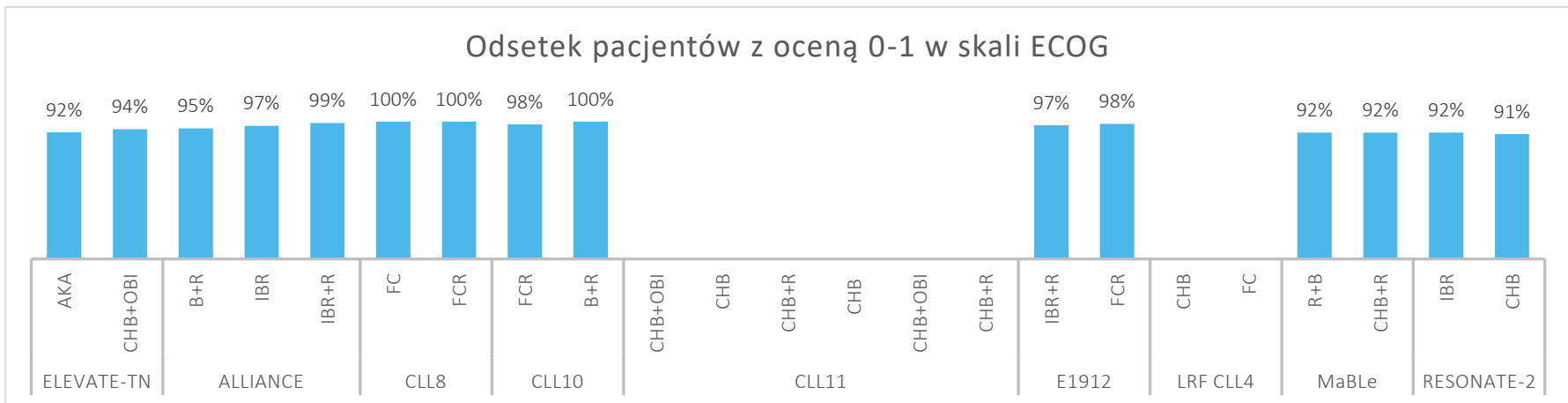


† charakterystyka dostępna łącznie dla wszystkich trzech grup badania (z uwzględnieniem grupy leczonej fludarabiną, wykluczonej z metaanalizy sieciowej)

Wykres 8. [Redacted]

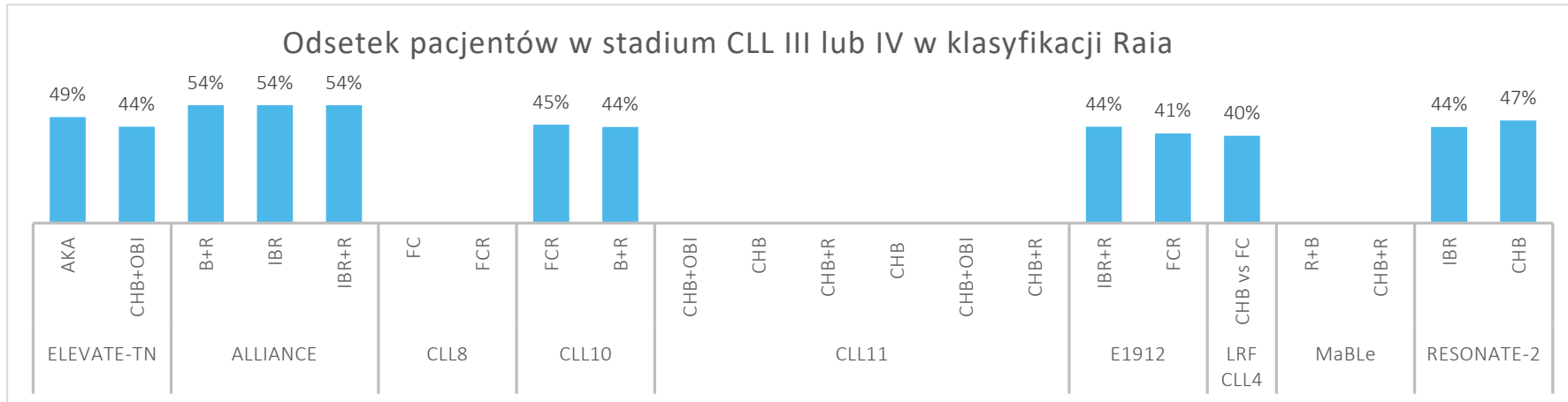


Wykres 9. Odsetek pacjentów z oceną 0-1 w skali ECOG w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.



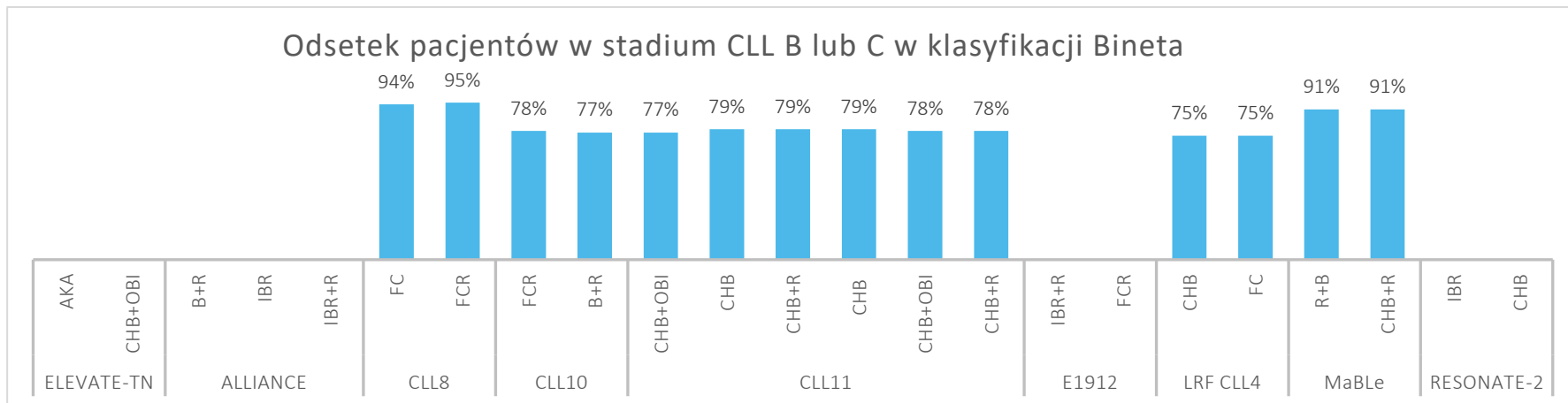
Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wykres 10. Odsetek pacjentów w stadium CLL III lub IV w klasyfikacji Raia w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.



† charakterystyka dostępna łącznie dla wszystkich trzech grup badania (z uwzględnieniem grupy leczonej fludarabiną, wykluczonej z metaanalizy sieciowej)

Wykres 11. Odsetek pacjentów w stadium CLL B lub C w klasyfikacji Bineta w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.



### 6.2.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

Tabela 50.

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







### 6.2.3 Interwencje

W zdecydowanej większości schematy przechodnie (tzn. te same schematy uwzględnione w różnych badaniach, umożliwiające porównanie pośrednie) w poszczególnych badaniach były tak samo zdefiniowane, co umożliwiało traktowanie tych samych schematów ocenianych w różnych badaniach jako równoważne (wymienne). Istotne różnice pomiędzy odnotowano jedynie w zakresie:

- podawania chlorambucylu: w ramach schematu B+R pomiędzy badaniami *CLL11* i *MaBL*e (0,5 mg/kg masy ciała vs 10 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) oraz w monoterapii – pomiędzy badaniami *CLL11* i *RESONATE-2* (0,5 mg/kg masy ciała, z możliwością zwiększenia do 0,8 mg/kg w badaniu *RESONATE-2*), a badaniem *LRF CLL4* (10 mg/m<sup>2</sup> p.c.); ponadto w badaniach *LRF CLL4* i *RESONATE-2* pacjenci mogli otrzymywać 12 cykli CHB, a w badaniu *CLL11* – 6 cykli oraz
- czasu podawania ibrutynibu w skojarzeniu z rytuksymabem pomiędzy badaniami *ALLIANCE* i *E1912* – w pierwszym z wymienionych badań IBR podawano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności (rytuksymab – do 6 cykli), a w drugim badaniu – oba leki do 6 cykli (przy pierwszy cykl IBR+R był poprzedzony 1 cyklem IBR w monoterapii, zatem łącznie podano 7 cykli IBR).

Szczegóły dotyczące dawkowania leków i czasu trwania terapii w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Interwencje porównywane w badaniach uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w sieci

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planowany)	Mediana (zakres) liczby podanych cykli	
Oceniana interwencja					
akalabrutynib [AKA]	<i>ELEVATE-TN</i>	<u>akalabrutynib</u> p.o., 100 mg BID, w dniach 1–28 każdego 28-dniowego cyklu	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	bd	
Wybrane komparatory					
chlorambucyl + obinutuzumab [CHB+OBI]	<i>ELEVATE-TN</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 0,5 mg/kg, w dniu 1 i 15 każdego z 28-dniowych cykli	<u>obinutuzumab</u> i.v., cykl 1: 100 mg w dn. 1, 900 mg w dn. 2, 1000 mg w dn. 8 i 15; cykle 2–6: 1000 mg w dn. 1; cykle 28-dniowe	Do 6 cykli	bd
	<i>CLL11</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 0,5 mg/kg, w dniu 1 i 15 każdego z 28-dniowych cykli	<u>obinutuzumab</u> i.v., cykl 1†: 1000 mg w dn. 1, 8 i 15; cykle 2–6: 1000 mg w dn. 1; cykle 28-dniowe	Do 6 cykli	6 (1–6)

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie		Czas trwania terapii (planowany)	Mediana (zakres) liczby podanych cykli	
bendamustyna + rytuksymab [B+R]	<i>ALLIANCE</i>	<u>bendamustyna</u> i.v., 90 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 0; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	bd (1–6)	
	<i>CLL10</i>	<u>bendamustyna</u> i.v., 90 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 0; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	6 (IQR: 6; 6)	
	<i>MaBL</i>	<u>bendamustyna</u> i.v., 90 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 2 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	6	
chlorambucyl + rytuksymab [CHB+R]	<i>CLL11</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 0,5 mg/kg, w dniu 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	6 (1–6)	
	<i>MaBL</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 10 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1 i 7 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli^^	6	
fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab [FCR]	<i>CLL8</i>	<u>fludarabina</u> i.v., 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>cyklofosfamid</u> i.v., 250 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 0; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	średnia: 5,2 (zakres: 0–6)
	<i>CLL10</i>	<u>fludarabina</u> i.v., 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>cyklofosfamid</u> i.v., 250 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 0; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	6 (IQR: 5; 6)
	<i>E1912</i>	<u>fludarabina</u> i.v., 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>cyklofosfamid</u> i.v., 250 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	<u>rytuksymab</u> i.v., cykl 1: 50 mg/m <sup>2</sup> w dn. 1, 325 mg/m <sup>2</sup> w dniu 2; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	Średnia: 5
Interwencje stanowiące węzły pośrednie sieci						
chlorambucyl [CHB]	<i>CLL11</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 0,5 mg/kg, w dniu 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu		Do 6 cykli	6 (1-6)	
	<i>LRF CLL4</i>	<u>chlorambucyl</u> p.o., 10 mg/m <sup>2</sup> na dzień przez 7 dni, co 4 tygodnie		Do maksymalnej odpowiedzi lub 12 cykli	bd.	

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planowany)	Mediana (zakres) liczby podanych cykli	
fludarabina + cyklofosfamid [FC]	RESONATE-2	chlorambucyl p.o., 0,5–0,8 mg/kg <sup>‡</sup> , w dniu 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu	Do 12 cykli, braku odpowiedzi lub nieakceptowalnej toksyczności	bd.	
	CLL8	fludarabina i.v., 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	cyklofosfamid i.v., 250 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli	średnia: 4,8 (zakres: 0–6)
	LRF CLL4	fludarabina i.v., 25 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 28-dniowego cyklu	cyklofosfamid i.v., 250 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1–3 każdego 4-tygodniowego cyklu	Do 6 cykli	bd.
ibrutynib [IBR]	ALLIANCE	ibrutynib p.o., 420 mg, w dniach 1–28 każdego 28-dniowego cyklu	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	bd	
	RESONATE-2	ibrutynib p.o., 420 mg, w dniach 1–28 każdego 28-dniowego cyklu	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	bd	
ibrutynib + rytuksymab [IBR+R]	ALLIANCE	ibrutynib p.o., 420 mg, w dniach 1–28 każdego 28-dniowego cyklu	rytuksymab i.v., cykl 1: 375 mg/m <sup>2</sup> w dniu 0; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	ibrutynib - do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności rytuksymab - do 6 cykli	bd
	E1912	ibrutynib p.o., 420 mg, w dniach 1–28 każdego 28-dniowego cyklu	rytuksymab i.v., cykl 1: 50 mg/m <sup>2</sup> w dn. 1, 325 mg/m <sup>2</sup> w dniu 2; cykle 2–6: 500 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 każdego 28-dniowego cyklu	Do 6 cykli <sup>‡‡</sup>	bd

<sup>†</sup> w wyniku zmiany protokołu (17 października 2011 r.) zmniejszono dawkę obinutuzumabu podczas pierwszego cyklu leczenia (i wydłużono czas wlewu leku) w celu kontroli zdarzeń niepożądanych (u 140 chorych);

<sup>††</sup> w pierwszym cyklu dopuszczono dawkę 70 mg;

<sup>^</sup> w tabeli podano dawkę stosowaną u chorych wcześniej nieleczonych, u chorych w nawrocie stosowano dawkę 70 mg/m<sup>2</sup>, ale ta podgrupa została wyłączona z metaanalizy sieciowej;

<sup>^^</sup> pacjenci, którzy po zakończeniu leczenia nie uzyskali całkowitej odpowiedzi mogli kontynuować chlorambucyl w monoterapii do momentu jej wystąpienia, nie dłużej niż przez 6 kolejnych cykli (24% chorych w grupie rytuksymab + chlorambucyl otrzymywało chlorambucyl przez > 6 cykli w momencie odcięcia danych do analizy śródkresowej);

<sup>‡</sup> dawkę zwiększano do maksymalnie 0,8 mg/kg w przypadku braku nieakceptowalnej toksyczności;

<sup>‡‡</sup> leczenie IBR+R było poprzedzone jednym cyklem IBR w monoterapii (w sumie pacjenci mogli zatem otrzymać do 7 cykli ibrutynibu i do 6 cykli rytuksymabu).

## 6.2.4 Ocena wyników

Ocenę punktów końcowych skuteczności wybranych do metaanalizy sieciowej, tj. przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i proporcji pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) przeprowadzono w każdym z badań włączonych do analizy. W każdym z badań OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę, a PFS – jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu,

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

bez względu na przyczynę, natomiast za odpowiedź uznawano spełnienie przez pacjenta kryteriów co najmniej częściowej.

Tabela 52. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.

Badanie	<u>OS:</u> czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę	<u>PFS:</u> czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę	<u>ORR:</u> odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie
<i>ELEVATE-TN</i>	✓	✓	✓
<i>ALLIANCE</i>	✓+	✓	✓
<i>CLL8</i>	✓	✓++	✓
<i>CLL10</i>	✓	✓	✓
<i>CLL11*</i>	✓	✓	✓
<i>E1912</i>	✓+	✓	✓
<i>LRF CLL4</i>	✓	✓	✓
<i>MaBLe</i>	✓	✓	✓
<i>RESONATE-2*</i>	✓+	✓	✓

\* w przypadku zaznaczonych badań do opracowania tabeli wykorzystano dodatkowe źródła danych: rekordy badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (dostęp w dniu 14.06.2021 r.);

† zaznaczono, że obserwacje pacjentów żyjących w momencie analizy danych/zakończenia badania były cenzorowane w dniu ostatniego kontaktu;

W większości analizowanych badań podstawą oceny progresji i odpowiedzi na leczenie były kryteria *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* z 2008 roku, stanowiące aktualizację kryteriów zawartych w wytycznych *iw* z 1996 roku. W niektórych badaniach uwzględniano także późniejsze modyfikacje, odnoszące się do kryteriów oceny progresji (patrz: tabela poniżej). W publikacjach z badań (lub innych dostępnych źródłach danych dotyczących stosowanych definicji punktów końcowych) *ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *E1912* i *RESONATE-2* zaznaczono, że izolowana limfocytoza związana z leczeniem (przy braku innych objawów progresji) nie była uznawana za objaw progresji choroby.

Tabela 53. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.

Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi/progresji				
	NCI 1996	iwCLL 2008	modyfikacja 2012 <sup>†</sup>	modyfikacja 2013 <sup>‡</sup>	modyfikacja 2018 <sup>^</sup>
ELEVATE-TN		✓	✓		
ALLIANCE		✓	✓		
CLL8	✓				
CLL10		✓			
CLL11*		✓			
E1912		✓	✓		✓
LRF CLL4	✓ <sup>††</sup>				
MaBLe		✓			
RESONATE-2*		✓	✓	✓	

\* w przypadku zaznaczonych badań do opracowania tabeli wykorzystano dodatkowe źródła danych: rekordy badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (dostęp w dniu 14.06.2021 r.);

† izolowana limfocytoza związana z leczeniem, przy braku innych objawów progresji choroby (klinicznych, obrazowych – TK lub laboratoryjnych) nie była uznawana za wskazującą na progresję choroby;

†† w publikacji źródłowej użyto określenia "similar to the National Cancer Institute proposals with minor modifications";

‡ kategoryfikacja kryteriów odpowiedzi częściowej (PD);

^ modyfikacja kategorii całkowitej odpowiedzi z niepełną regeneracją szpiku kostnego (CRI).

W większości badań włączonych do metaanalizy sieciowej ocenę odpowiedzi przeprowadzano lub weryfikowano centralnie, tj. niezależnie od ośrodka w którym leczono pacjentów. W głównych wariantach metaanalizy sieciowej w pierwszym rzędzie uwzględniano wyniki oceny centralnej; wyniki oceny lokalnej (badacza) uwzględniano jeżeli dla danego punktu końcowego w danym badaniu tylko taka ocena była dostępna.

Tabela 54. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna)<sup>^</sup> w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych; 1 linia.

Badanie	PFS		ORR	
	ocena centralna	ocena lokalna	ocena centralna	ocena lokalna
ELEVATE-TN	✓ (IRC) <sup>^^</sup>	✓	✓ (IRC) <sup>^^</sup>	✓
ALLIANCE	✓ <sup>**</sup>		✓ <sup>**</sup>	
CLL8			bd.	
CLL10	✓ (IRC) <sup>#</sup>		✓ (IRC) <sup>#</sup>	

Badanie	PFS		ORR	
	ocena centralna	ocena lokalna	ocena centralna	ocena lokalna
<i>CLL11*</i>	✓ (IRC)	✓		✓
<i>E1912</i>	✓+		✓+	
<i>LRF CLL4</i>			bd.	
<i>MaBLe</i>		✓		✓
<i>RESONATE-2*</i>	✓(IRC)‡	✓	✓(IRC)‡	✓

<sup>^</sup> z uwagi na złożoność oceny odpowiedzi na leczenie u chorych z nowotworami hematologicznymi, która obejmuje ocenę morfologii krwi i szpiku kostnego ale także ocenę kliniczną – w związku z czym część tej procedury musi zostać wykonana lokalnie, w przypadku braku jednoznacznego określenia rodzaju oceny w publikacji źródłowej przyjmowano założenie, że oceny odpowiedzi/progresji dokonywano centralnie w przypadku centralnej oceny szpiku; IRC – ocena niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*);

<sup>^^</sup> ocenę centralną (IRC) przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do danych uwzględnionych w analizie głównej, opublikowanej w pracy *Sharman 2020* (okres obserwacji o medianie 28,3);

\* w przypadku zaznaczonych badań do opracowania tabeli wykorzystano dodatkowe źródła danych: rekordy badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (dostęp w dniu 14.06.2021 r.);

\*\* centralna ocena szpiku kostnego;

# progresja i odpowiedź były oceniane przez badaczy i weryfikowane centralnie, przez komisję medyczną niezależną od badaczy;

† centralną ocenę szpiku kostnego (której dokonywał ekspert w dziedzinie hematopatologii) przeprowadzono u 335 z 454 (73,8%) pacjentów; u pozostałych 119 chorych preparaty do oceny centralnej nie były dostępne, w związku z czym oceny szpiku dokonano lokalnie;

‡ ocenę centralną (IRC) przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do danych uwzględnionych w analizie głównej (ang. *primary analysis*), opublikowanej w pracy *Burger 2015* (okres obserwacji o medianie 18,4 mies.).

W większości badań włączonych do sieci porównania pośredniego pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, natomiast OS i ORR oceniano jako wyniki drugorzędowe; w jednym badaniu (*LRF CLL4*) I-rzędowym punktem końcowym było OS (wynik z mniejszą częstością zdarzeń niż PFS), w jednym (*ELEVATE-TN*) – PFS dla porównania nieuwzględnionego w sieci (AKA vs AKA+OBI). W związku z tym uwzględnione badania miały moc statystyczną odpowiednią do wykrycia potencjalnych różnic w zakresie PFS pomiędzy porównywanymi interwencjami; a także w zakresie ORR – z uwagi na częstość zdarzeń większą niż w przypadku PFS i dostępność wyników oceny w krótszym horyzoncie czasowym. Dane dotyczące statusu OS, PFS i ORR w schematach eksperymentalnych analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej. Tylko w badaniu *MaBLe* I-rzędowym punktem końcowym było uzyskanie odpowiedzi całkowitej (niemniej wyniki tego badania wskazują na dojrzałość danych OS i PFS poddanych analizie – patrz niżej).

Tabela 55. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.

Badanie	OS	PFS	ORR
<i>ELEVATE-TN</i>	II-rzędowy dodatkowy	ocena centralna – II-rzędowy† ocena lokalna – II-rz. dodatkowy	ocena centralna – II-rz. dodatkowy ocena lokalna – II-rz. dodatkowy
<i>ALLIANCE</i>	II-rzędowy	I-rzędowy	II-rzędowy

Badanie	OS	PFS	ORR
<i>CLL8</i>	II-rzędowy	I-rzędowy	II-rzędowy
<i>CLL10</i>	II-rzędowy	I-rzędowy	II-rzędowy
<i>CLL11</i>	II-rzędowy kluczowy	ocena centralna – II-rz. kluczowy ocena lokalna – I-rzędowy	II-rzędowy kluczowy
<i>E1912</i>	II-rzędowy	I-rzędowy	inny‡
<i>LRF CLL4</i>	I-rzędowy	II-rzędowy	II-rzędowy
<i>MaBL<sup>e</sup>*</i>	II-rzędowy	II-rzędowy	II-rzędowy <sup>^</sup>
<i>RESONATE-2</i>	II-rzędowy kluczowy	ocena centralna – I-rzędowy ocena lokalna – II-rz. kluczowy	II-rzędowy kluczowy

\* w przypadku zaznaczonych badań do opracowania tabeli wykorzystano dodatkowe źródła danych: rekordy badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (dostęp w dniu 14.06.2021 r.);

† I-rzędowym punktem końcowym badania było porównanie PFS pomiędzy ramionami akalabrutynib + obinutuzumab i obinutuzumab-chlorambucyl, które nie zostało włączone do metaanalizy sieciowej (brak węzła akalabrutynib + obinutuzumab);

‡ w protokole badania nie ujęto ORR wśród predefiniowanych punktów końcowych, niemniej ocena odpowiedzi była konieczna do realizacji jednego z celów drugorzędowych badania, w postaci oceny wpływu wyjściowych charakterystyka pacjentów na skuteczność kliniczną (jako wskaźnik skuteczności w ramach tego celu wskazano m.in. odpowiedź całkowitą);

<sup>^</sup> I-rzędowym punktem końcowym badania było uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) po 6 cyklach terapii.

Główną analizę wyników (ang. *primary analysis*) w badaniu oceniającym akalabrutynib (*ELEVATE-TN*) przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesięcy; dostępne były również wyniki analizy zaktualizowanej, w okresie obserwacji o medianie 46,9 mies. W przypadku większości pozostałych badań włączonych do sieci dostępne były wyniki analiz głównych lub zaktualizowanych przeprowadzonych w zbliżonym okresie obserwacji. Mediany okresów obserwacji, w których przeprowadzono analizę główną, tj. ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w poszczególnych badaniach, kształtowały się w zakresie od ok. 14 mies. dla porównania CHB+OBI vs CHB w badaniu *CLL11* do 41 mies. w badaniu *LRF CLL4*. Z kolei mediany najdłuższych okresów obserwacji dostępnych z poszczególnych badań wynosiły od 23,4 mies. w badaniu *MaBL<sup>e</sup>* do 85,2 mies. w badaniu *LRF CLL4*. Zestawienie dostępnych okresów obserwacji oraz informacji dotyczących statusu poszczególnych analiz w planie analiz statystycznych badań zawarto w tabeli poniżej. W przypadku OS odniesiono się dodatkowo do dojrzałości danych w momencie analizy.



Tabela 56. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji, mediana (rozrzut <sup>Δ</sup> ) [miesiące]	Analiza punktów końcowych		
			PFS	OS	ORR*
<i>ELEVATE-TN</i>	AKA vs CHB+OBI	28,3 (IQR: 25,6; 33,1) [analiza główna (Sharman 2020)]; 46,9 (zakres: 0,0–59,4) [analiza zaktualizowana po 4 latach obserwacji (Sharman 2021)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna (wykazano zakładany efekt w predefiniowanej analizie <i>interim</i> po 24 miesiącach od randomizacji ostatniego pacjenta i niezależny komitet monitorujący zalecił w tym momencie test hipotezy <i>superiority</i>)</li> <li>analiza zaktualizowana po 4 latach obserwacji (wyłącznie ocena badacza)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana po 4 latach obserwacji: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana po 4 latach obserwacji</li> </ul>
<i>ALLIANCE</i>	IBR+R vs B+R IBR vs B+R IBR+R vs IBR	38	analiza główna (wykazano zakładany efekt w predefiniowanych analizach <i>interim</i> <sup>†</sup> i rada monitorująca podjęła decyzję o publikacji wyników)	analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)	analiza w momencie oceny głównej PFS
<i>CLL8</i>	FCR vs FC	25,5 [analiza główna; Gobbi 2009] bd. (ok. 3 lat od randomizacji) [analiza zaktualizowana; Hallek 2010] 70,8* [analiza zaktualizowana; Fischer 2016]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna (badanie zostało przerwane decyzją komisji monitorującej na podstawie wyników analizy <i>interim</i>, która wykazała przewagę FCR)</li> <li>analiza zaktualizowana</li> <li>druga analiza zaktualizowana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS</li> <li>druga analiza zaktualizowana: dane dojrzałe (mediana OS osiągnięta w jednej z grup)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana</li> <li>druga analiza zaktualizowana</li> </ul>
<i>CLL10</i>	B+R vs FCR	37,1 (IQR: 31,0; 45,5)	analiza główna	analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)	analiza w momencie oceny głównej PFS
<i>CLL11</i>	CHB+OBI vs CHB	14,5 vs 13,6 [analiza główna, lipiec 2012; Goede 2014] 22,8 [analiza zaktualizowana, maj 2013; Goede 2014]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie analizy głównej CHB+OBI vs CHB+R</li> <li>druga analiza zaktualizowana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie analizy głównej CHB+OBI vs CHB+R</li> </ul>

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji, mediana (rozrzut <sup>Δ</sup> ) [miesiące]	Analiza punktów końcowych		
			PFS	OS	ORR*
		42,4 [analiza zaktualizowana, kwiecień 2014; <i>Goede 2015</i> ] 62,5 [analiza końcowa, październik 2017; <i>Goede 2018</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza końcowa (po ok. 5 latach obserwacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza głównej CHB+OBI vs CHB+R: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale wykazano IS różnicę pomiędzy grupami</li> <li>druga analiza zaktualizowana: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica IS</li> <li>analiza końcowa: dane dojrzałe (mediana OS osiągnięta w jednej z grup)</li> </ul>	
	CHB+R vs CHB	15,3 vs 14,2 [analiza główna, sierpień 2012 <i>Goede 2014</i> ] bd. [analiza zaktualizowana, maj 2013; <i>Goede 2014</i> ] bd. [analiza zaktualizowana, kwiecień 2014; <i>Goede 2015</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie analizy głównej CHB+OBI vs CHB+R</li> <li>druga analiza zaktualizowana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie analizy głównej CHB+OBI vs CHB+R: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>druga analiza zaktualizowana: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica IS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana w momencie analizy głównej CHB+OBI vs CHB+R</li> </ul>
	CHB+OBI vs CHB+R	18,7 [analiza główna, maj 2013; <i>Goede 2014</i> ] 39,0 [analiza zaktualizowana, kwiecień 2014; <i>Goede 2015</i> ] 59,4 [analiza końcowa, październik 2017; <i>Goede 2018</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>druga analiza zaktualizowana</li> <li>analiza końcowa (po ok. 5 latach obserwacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>druga analiza zaktualizowana: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza końcowa: dane dojrzałe (mediana OS osiągnięta w jednej z grup)</li> </ul>	analiza w momencie oceny głównej PFS
<i>E1912</i>	IBR+R vs FCR	33,6	analiza główna (w pierwszej analizie <i>interim</i> przekroczone przyjęte kryteria analizy głównej)	analiza <i>interim</i> , zaplanowana w momencie głównej analizy PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS)	analiza w momencie oceny głównej PFS

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji, mediana (rozrzut <sup>^</sup> ) [miesiące]	Analiza punktów końcowych		
			PFS	OS	ORR*
				w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS	
<i>LRF CLL4</i>	FC vs CHB	41 (zakres: 21–90; IQR: 29–57) [analiza główna, lipiec 2006; <i>Catovsky 2007</i> ] 85,2 (zakres: 6,0–11,7 lat) <sup>^^</sup> [analiza zaktualizowana, październik 2010; <i>Else 2016</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej OS</li> <li>analiza zaktualizowana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana: dane dojrzałe (medianę OS osiągnięto w każdej z grup)</li> </ul>	analiza w momencie oceny głównej OS
<i>MaBLc</i>	B+R vs CHB+R	23,5 vs 23,3	nie określono sposobu wyznaczenia momentu odcięcia danych do analizy; dane dojrzałe (osiągnięto medianę OS w obu grupach)	nie określono sposobu wyznaczenia momentu odcięcia danych do analizy; dane dojrzałe (osiągnięto medianę OS w jednej z grup)	analiza przeprowadzona w momencie oceny głównej I-rzędowego p.k. (CR po 6. cyklu)
<i>RESONATE-2</i>	IBR vs CHB	18,4 [analiza główna, <i>Burger 2015</i> ] 28,1 [analiza OS z/bez korekty <i>cross-over</i> ; <i>Coultre 2018</i> ] 29 (maks. 36; 28,5 vs 7,1) [analiza zaktualizowana, <i>Barr 2018</i> ] 60 (zakres: 0,1–66) [analiza zaktualizowana, do 5 lat, <i>Burger 2020</i> ] 74,9 (zakres: 0,1–86,8) [analiza zaktualizowana, do 7 lat, <i>Barr 2021</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>analiza zaktualizowana</li> <li>analiza zaktualizowana – okres obserwacji do 5 lat</li> <li>analiza zaktualizowana – okres obserwacji do 7 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza przeprowadzona w momencie głównej oceny PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS</li> <li>analiza zaktualizowana z/bez korekty wpływu <i>cross-over</i>: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS</li> <li>analiza zaktualizowana: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS</li> <li>analiza zaktualizowana – okres obserwacji do 5 lat: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), ale różnica pomiędzy grupami IS</li> <li>analiza zaktualizowana – okres obserwacji do 7 lat: mediana OS nie osiągnięta w grupie IBR, bd. dla grupy CHB†</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza przeprowadzona w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana – okres obserwacji do 5 lat (w analizach zaktualizowanych <i>Barr 2018</i> i <i>Barr 2021</i> ORR podano tylko dla grupy IBR)</li> </ul>

<sup>^</sup> jeśli podano;

- ^^ okres obserwacji podany dla ostatniej wizyty klinicznej w badaniu; OS było obserwowane przez okres o medianie 11,8 lat (zakres: 10,2–15,9 lat) w podgrupie chorych z Wielkiej Brytanii; dla 733 pacjentów (na 777 poddanych randomizacji) dostępne były dane dotyczące przeżycia z minimalnego okresu 10,2 lat;
- † wyniki drugiej predefiniowanej protokołem analizy *interim* dla porównań IBR i IBR+R vs B+R oraz pierwszej predefiniowanej protokołem analizy *interim* dla porównania IBR+R vs IBR;
- ‡ dostępny wyłącznie abstrakt konferencyjny.

W 4 na 9 włączonych badań, w tym w badaniu *ELEVATE-TN*, dopuszczono przechodzenie pacjentów na leczenie przypisane w wyniku randomizacji do innego ramienia badania, tj. *cross-over/treatment switching*. Dopuszczenie opcji *cross-over* z grupy kontrolnej do grupy nowszej, skuteczniejszej terapii, częściowo niwelując różnice pomiędzy porównywanymi grupami, może zakłócać wyniki oceny długoterminowej skuteczności leczenia, w szczególności oceny OS. Nie ma natomiast wpływu na wyniki porównania PFS pod warunkiem, że zmiana leczenia dokonywana jest po wystąpieniu progresji – a taką regułę przyjęto w każdym z włączonych badań, w którym dopuszczono *cross-over*. Zestawienie badań pod względem dopuszczenia procedury *cross-over* i zastosowanej reguły zmiany terapii w badaniach włączonych do sieci porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

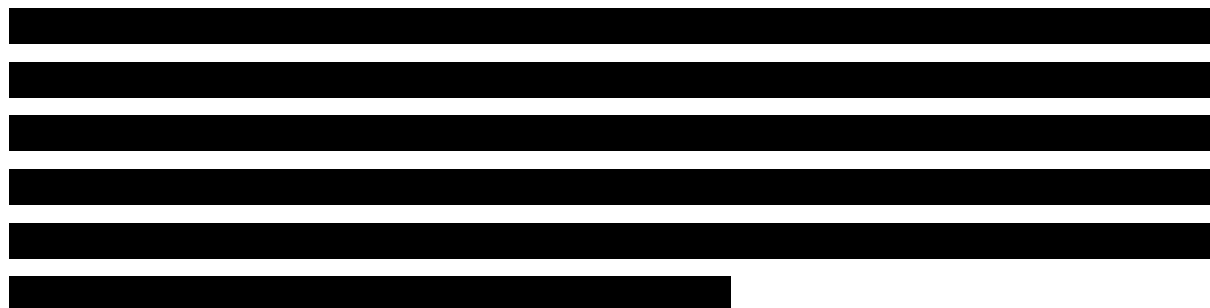
Tabela 57. Opcja *cross-over* w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; 1. linia.

Nazwa	Dostępność opcji <i>cross-over</i>	Możliwy kierunek zmiany leczenia	Reguła zmiany leczenia
<i>ELEVATE-TN</i>	TAK	CHB+OBI → AKA	Po progresji potwierdzonej centralnie (IRC)
<i>ALLIANCE</i>	TAK	B+R → IBR	Po progresji, w ciągu roku od jej wystąpienia
<i>CLL8</i>	NIE	–	–
<i>CLL10</i>	NIE	–	–
<i>CLL11</i>	TAK	CHB → CHB+OBI	Po progresji, do której doszło w trakcie leczenia lub w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia
<i>E1912</i>	NIE	–	–
<i>LRF CLL4</i>	NIE	–	–
<i>MaBLe</i>	NIE	–	–
<i>RESONATE-2</i>	TAK	CHB → IBR	Po progresji w trakcie leczenia

W niektórych badaniach wyniki oceny OS podawano zarówno bez, jak i z korektą wpływu *cross-over*. Jednak z badania *ELEVATE-TN*, oceniającego akalabrutynib, dostępne były wyłącznie wyniki nieskorygowane. Z tego względu także z innych badań do metaanalizy sieciowej ekstrahowano wyłącznie wyniki nieskorygowane.

### 6.3 Zakres przeprowadzonych analiz

Ze względu na odnalezienie badania RCT umożliwiającego bezpośrednie porównanie tylko z jednym z komparatorów, to jest skojarzeniem CHB+OBI, zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego. W ramach porównania pośredniego wykonano porównanie akalabrutynibu (AKA) ze zdefiniowanymi komparatorami: chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI), chlorambucylem w skojarzeniu z rytuksymabem (CHB+R), bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (B+R) oraz schematem immunochemioterapii fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab (FCR). W ocenie skuteczności uwzględniono najważniejsze punkty końcowe, oceniane standardowo w badaniach onkologicznych i krytyczne dla wiarygodnej analizy: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oraz ogólną odpowiedź na leczenie (ORR). Predefiniowane punkty końcowe, dla których planowana była ocena pośrednia bezpieczeństwa obejmowały: jakiegokolwiek AEs, jakiegokolwiek AEs  $\geq 3$  stopnia, ciężkie (*serious*) AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia (lub przerwania udziału w badaniu), AEs prowadzące do zgonu. Ponadto uwzględniono poszczególne AEs  $\geq 3$  stopnia, dla których odnotowano zwiększoną częstość podczas terapii AKA w ramach badania *ELEVATE-TN* tj. neutropenia, trombocytopenia, nudności, biegunka oraz AEs o znaczeniu klinicznym w próbie *ELEVATE-TN*, tj. zakażenia oraz zdarzenia sercowe.



W ramach prowadzonej metaanalizy sieciowej, PFS oceniono na podstawie danych z końcowych analiz tego punktu końcowego, a w przypadku, gdy wyniki analizy końcowej nie były jeszcze opublikowane, wykorzystano wyniki ostatniej opublikowanej analizy interim. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których w obliczeniach uwzględniono dane dla PFS z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Dodatkowo, w pierwszej kolejności uwzględniano ocenę PFS wykonaną przez niezależną komisję, natomiast w dalszej kolejności ocenę wykonaną lokalnie przez badaczy, jeśli wyniki oceny niezależnej komisji nie były w danym badaniu dostępne. Podobnie postępowano w przypadku oceny OS – uwzględniono wyniki, które prezentowano w ocenianych publikacjach w momencie końcowych analiz PFS, przez co analizowane dane nie były obciążone ewentualną zmianą leczenia u pacjentów po

progresji. Informacje odnośnie danych wykorzystanych w obliczeniach dla danego wariantu analizy przedstawiono w rozdziałach poświęconym wynikom tych analiz.

W obliczeniach porównania pośredniego dla OS oraz PFS wykorzystywano obliczony przez autorów poszczególnych badań efekt między analizowanymi ramionami (HR wraz z jego przedziałami ufności), zakładając rozkład normalny dla logarytmu tego efektu i wykorzystując model statystyczny z identycznościową funkcją wiążącą. W modelu wprowadzano dane wyjściowe w postaci logarytmu HR oraz jego błędu standardowego (obliczonego na podstawie przedziałów ufności dla HR), a jego wynikiem był HR dla OS lub PFS w porównaniu wybranych interwencji. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach badania oceniającego więcej niż 2 ramiona (a tym samym, więcej porównań względem referencyjnego leczenia) istniała konieczność wprowadzenia do modelu wariancji dla efektu w leczeniu referencyjnym, umożliwiającą skorygowanie efektów względem ich korelacji. Zarówno błędy standardowe dla logarytmów HR, jak i wariancję dla leczenia referencyjnego obliczano na podstawie dostępnych danych, wykorzystując metody opisane w literaturze (*Dias 2016, Woods 2010*).

Z kolei odpowiedź na leczenie modelowano przy użyciu funkcji wiążącej logit, zakładając dwumianowy rozkład analizowanych danych. W modelu tym wprowadzono liczbę pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie i całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie; wynikiem obliczeń był iloraz szans uzyskania ORR pomiędzy wybranymi interwencjami.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
OS, PFS	normalny (dla logarytmu ocenianego efektu)	identycznościowa	logarytm efektu między analizowanymi grupami wraz z jego błędem standardowym
ORR	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących ogólną odpowiedź, liczba wszystkich chorych w grupie

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie WinBUGS (wersja 1.4.3). Parametry

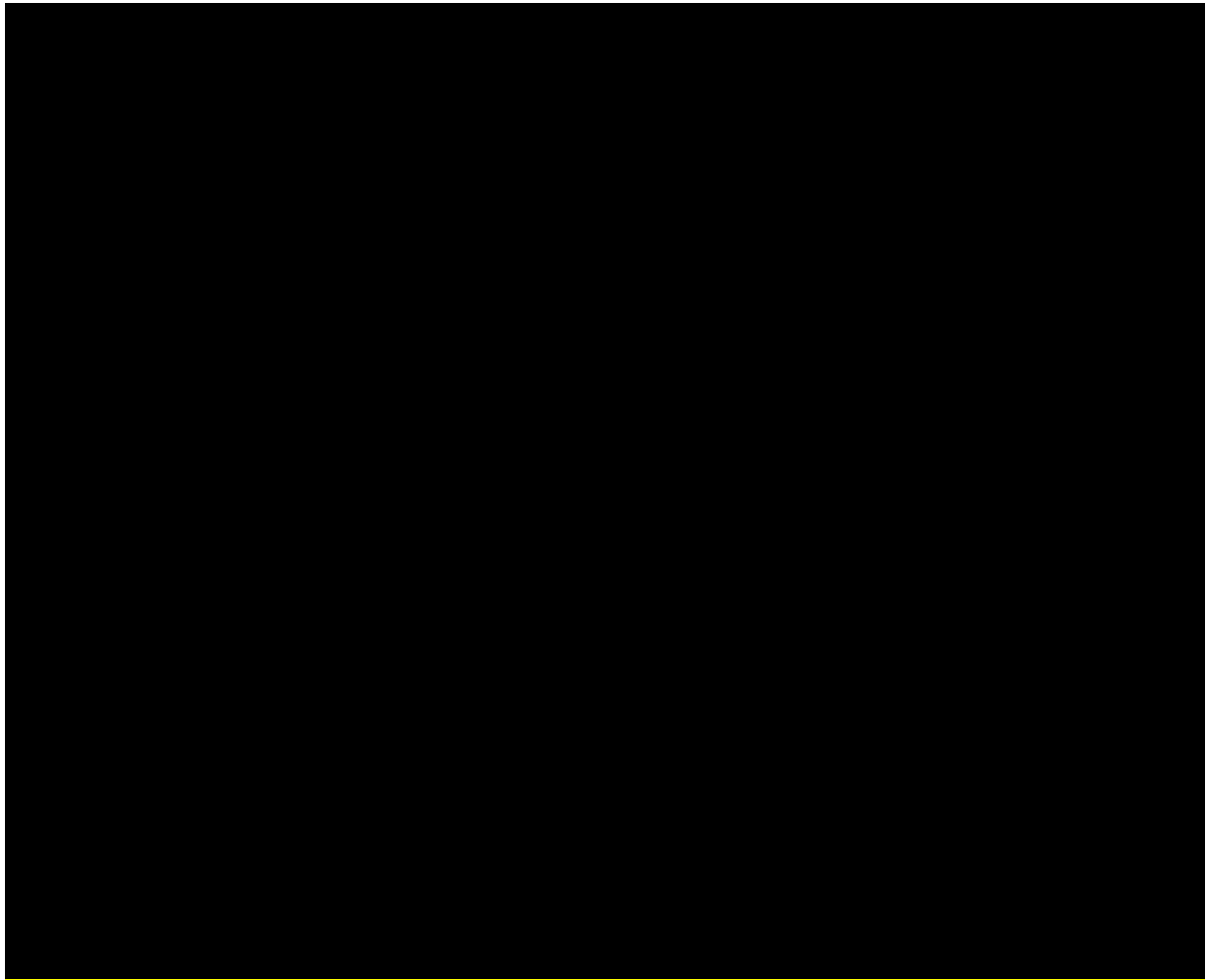
modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*).

W ramach analizy porównania pośredniego obliczano również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (Rücker 2015, Urata 2021).





Wykres 12. [Redacted]



[Redacted]

Tabela 59. [Redacted]

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





Wykres 13.



Tabela 61. [Redacted]

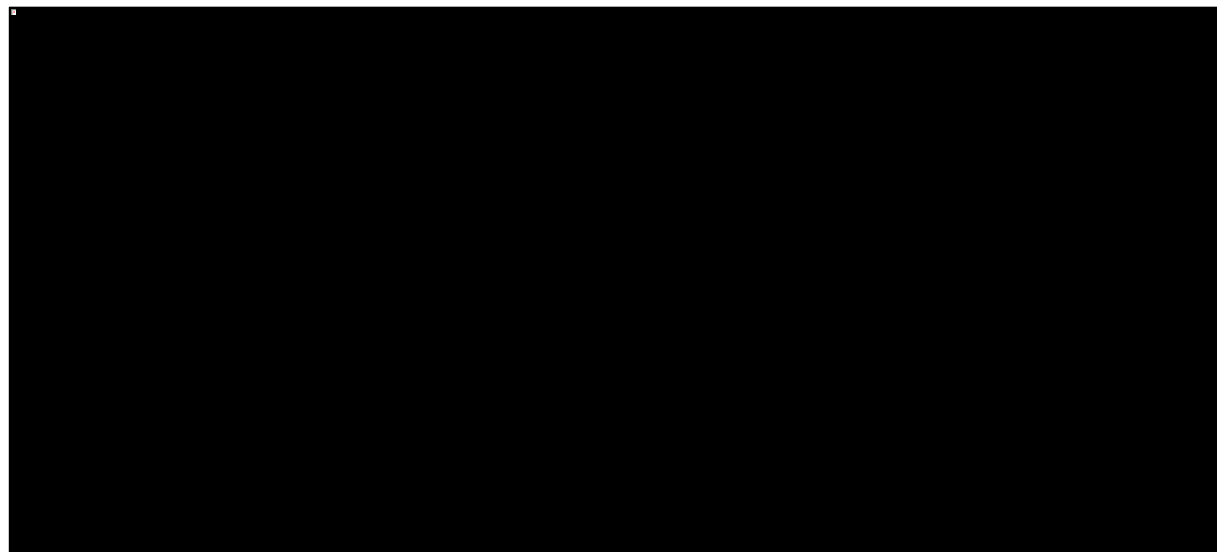
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 14. [Redacted]



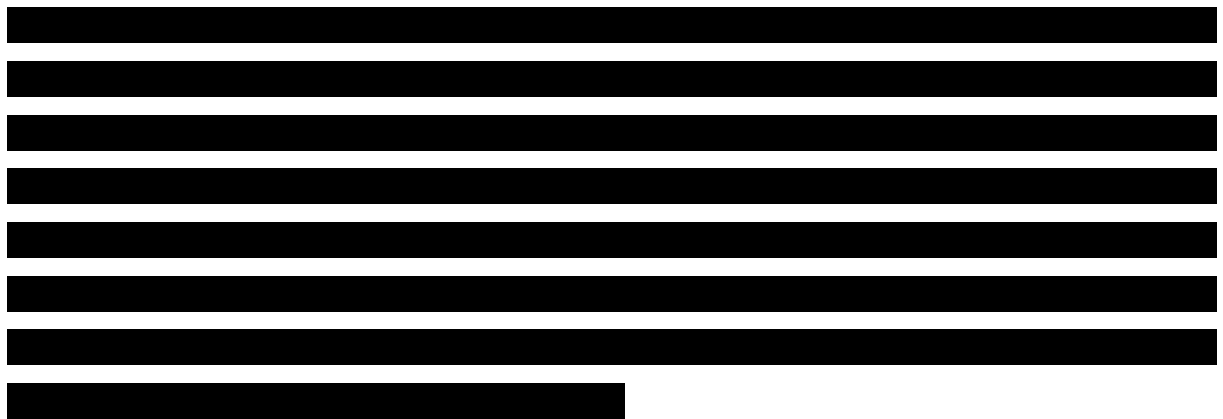
6.4.1.1.2 [Redacted]

[Redacted]

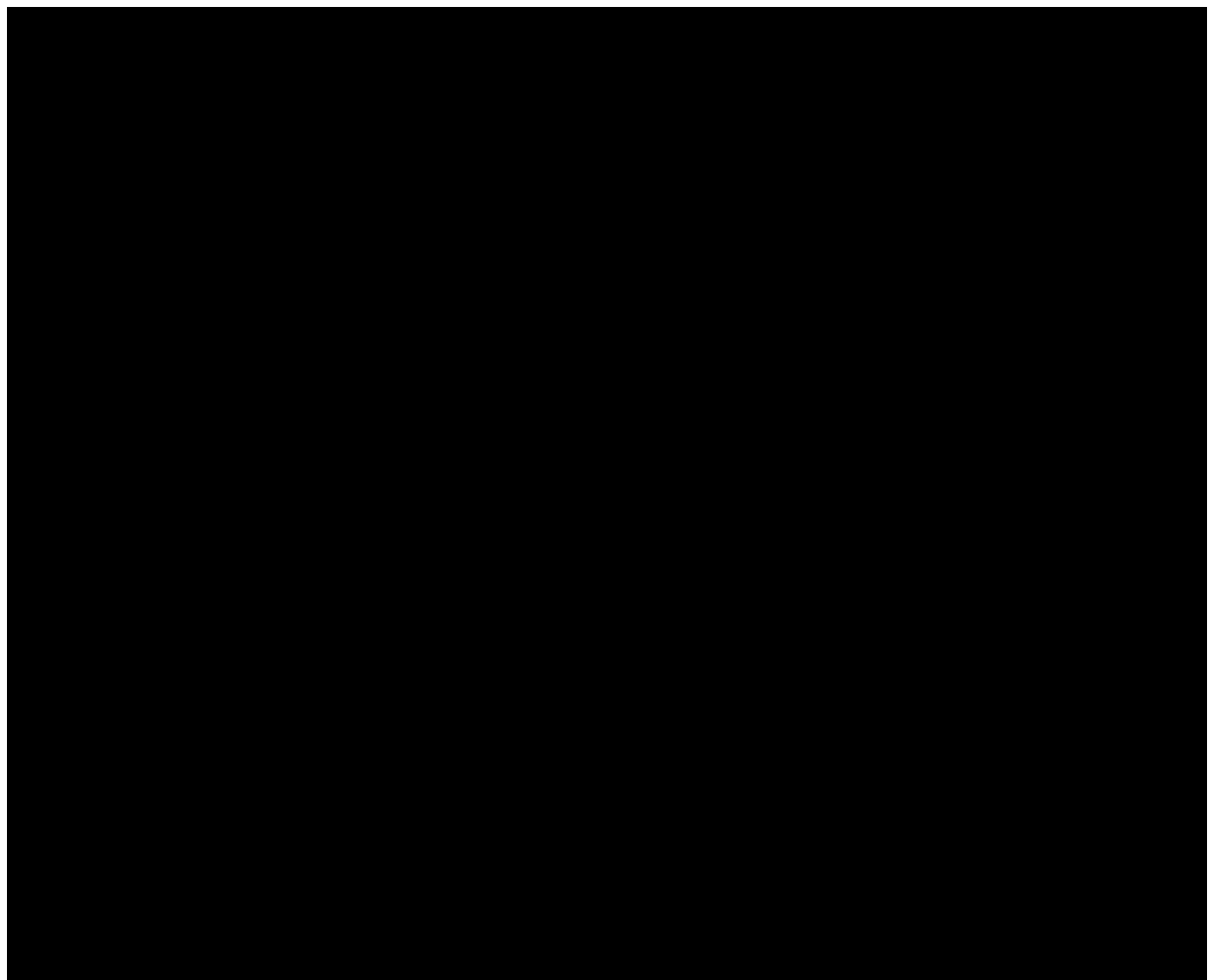
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Wykres 15.



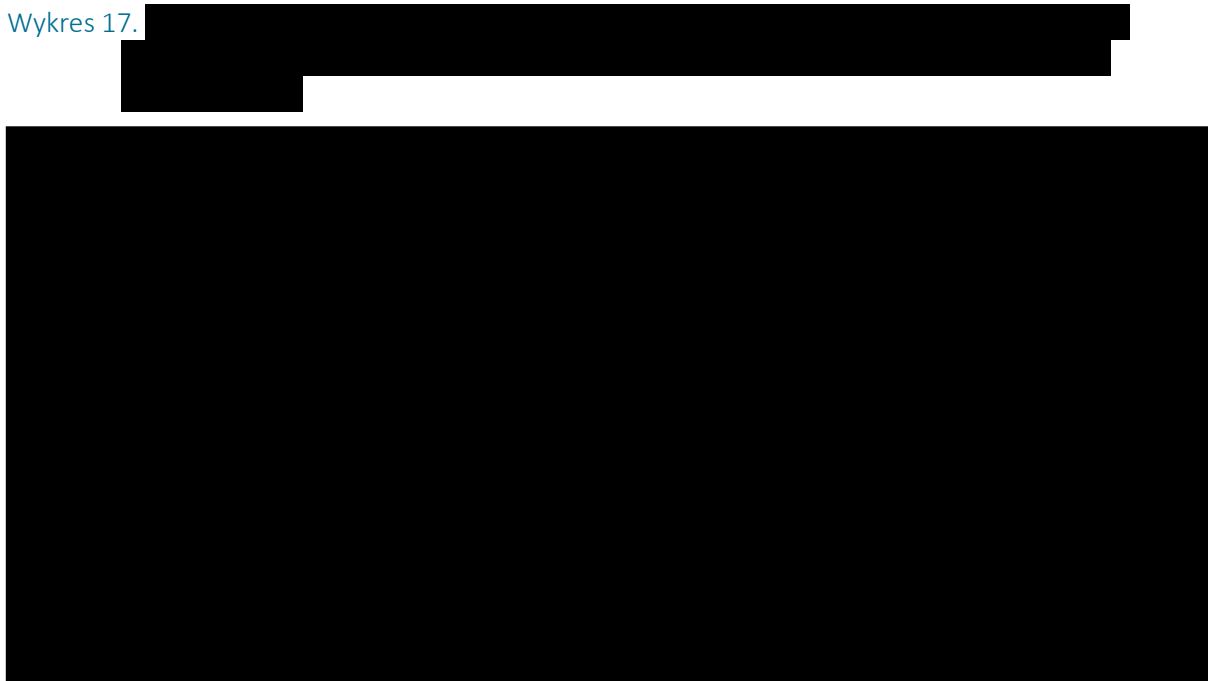








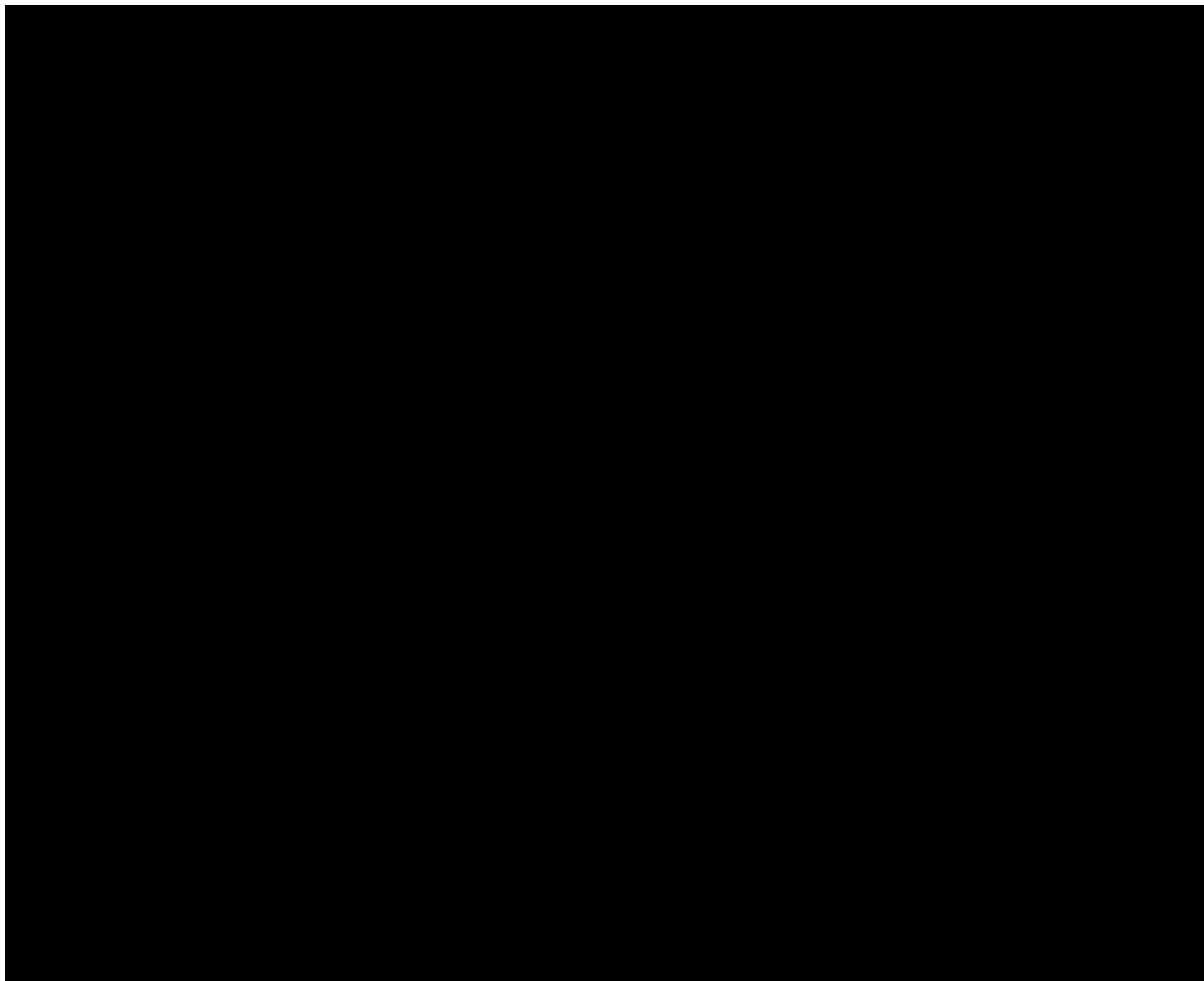
Wykres 17.



6.4.1.1.3

[Redacted text block]

Wykres 18. [Redacted]

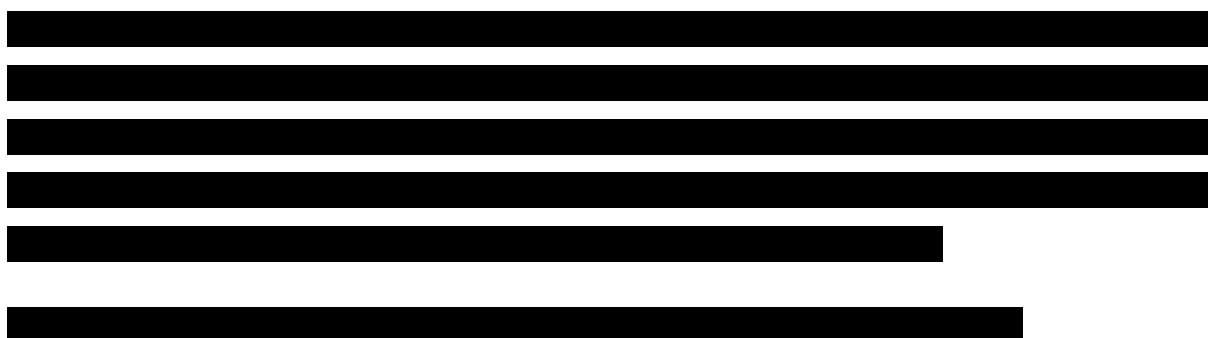


[Redacted]

Tabela 65. [Redacted]

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





Wykres 19.

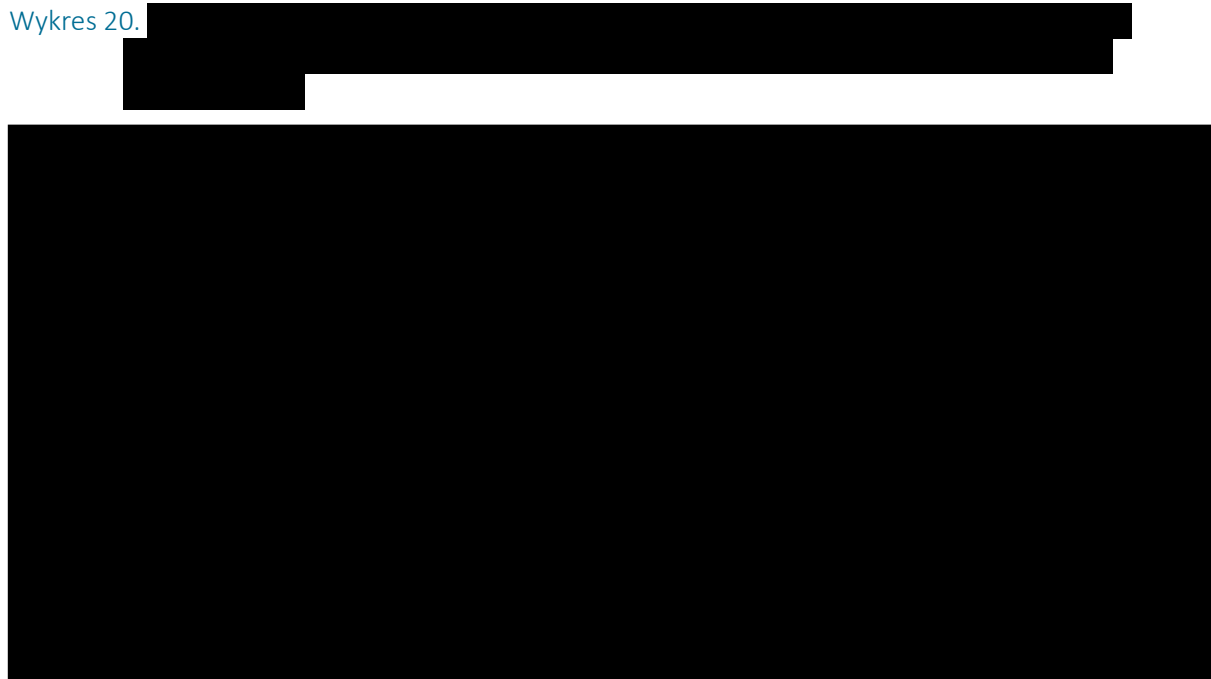


Tabela 67.

---

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

Wykres 20.



6.4.1.1.4

[REDACTED]

[REDACTED]

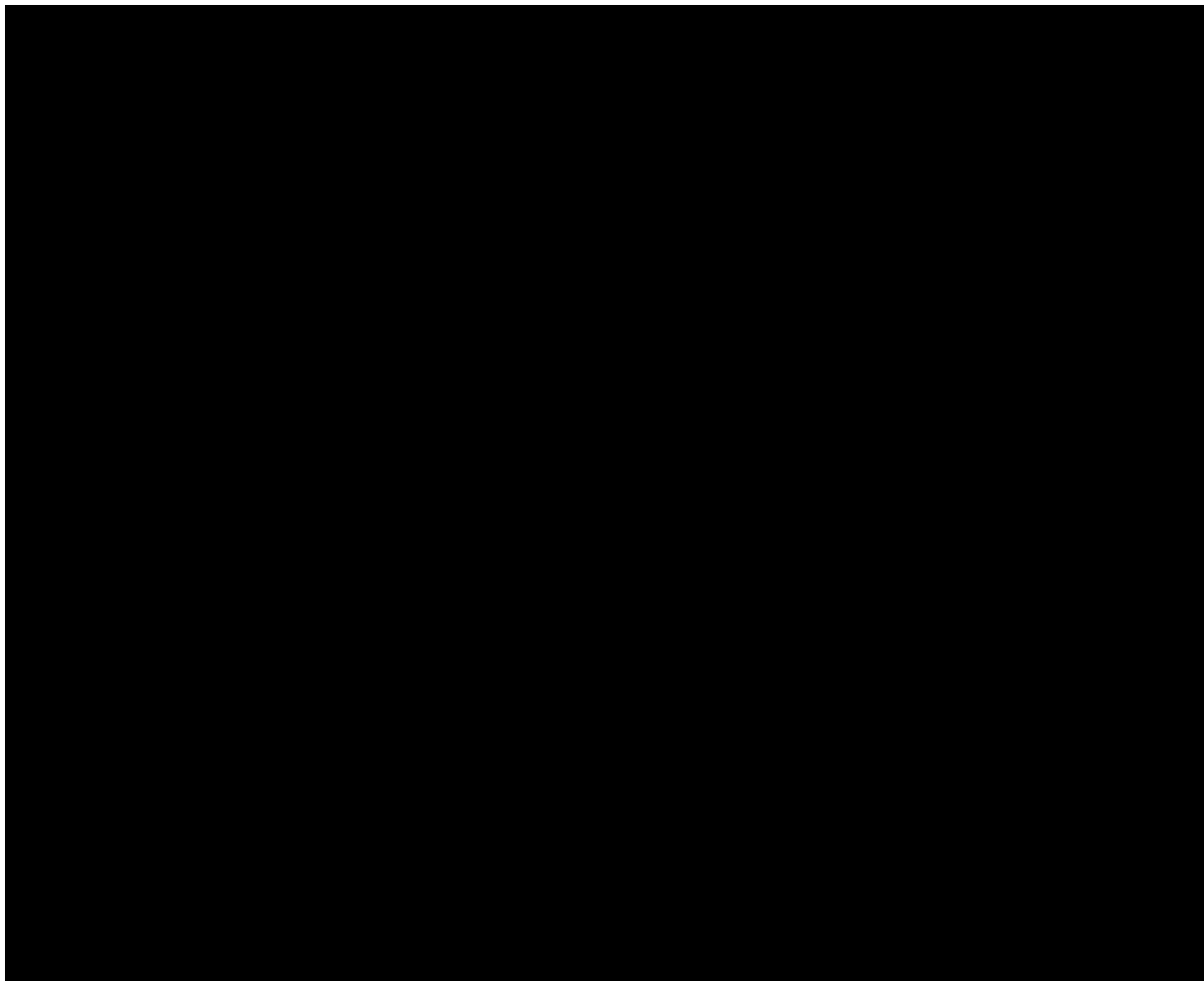
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 21. [Redacted]



[Redacted]

Tabela 68. [Redacted]

[Redacted]	[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]



Wykres 22.

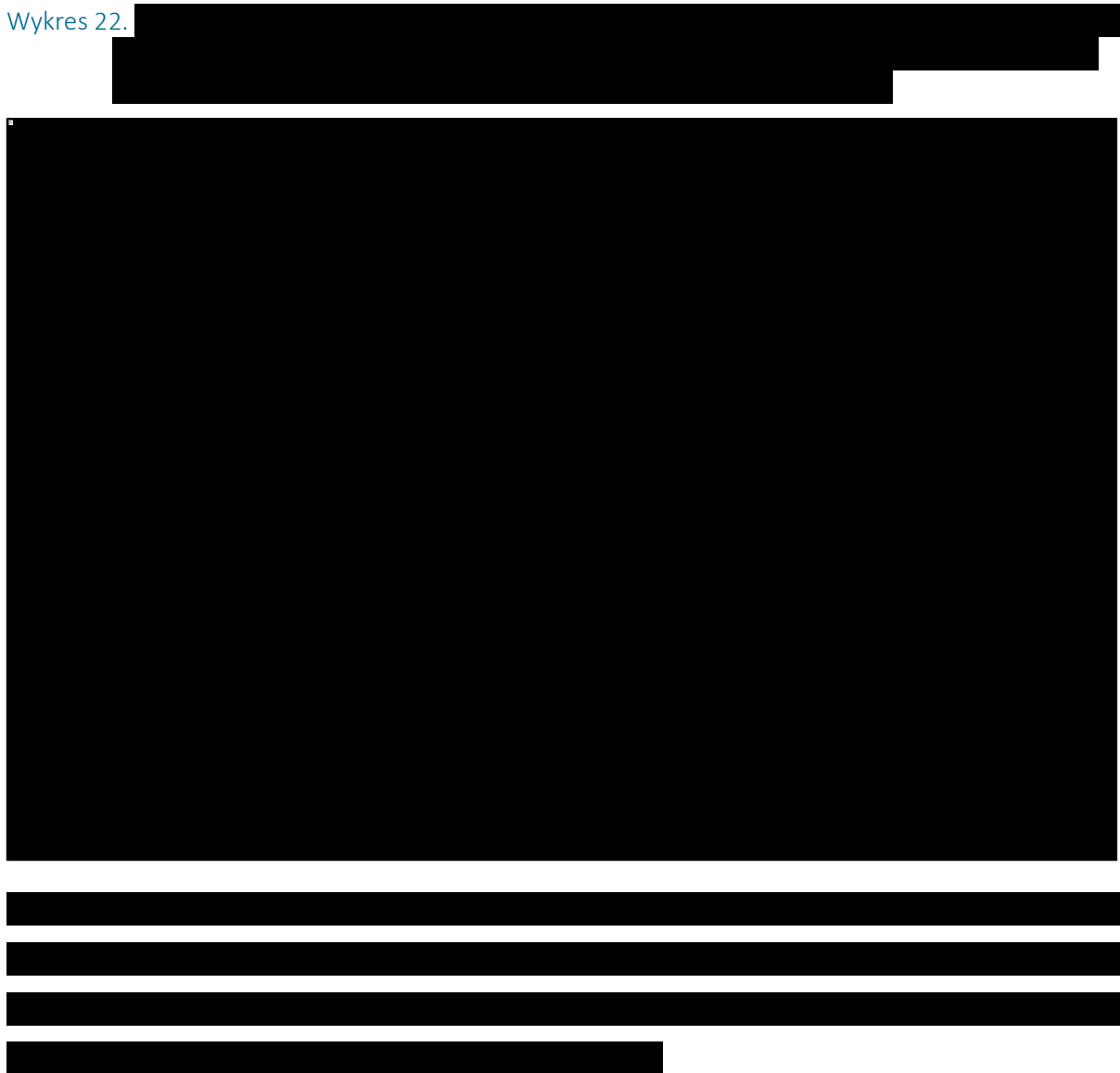
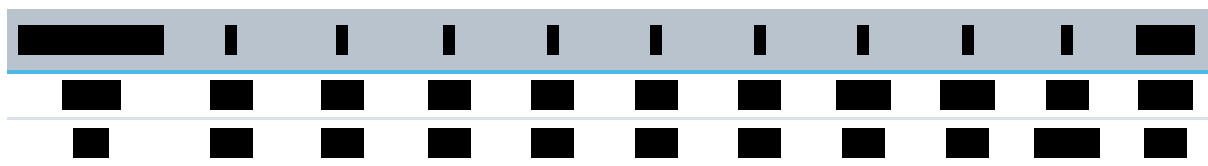
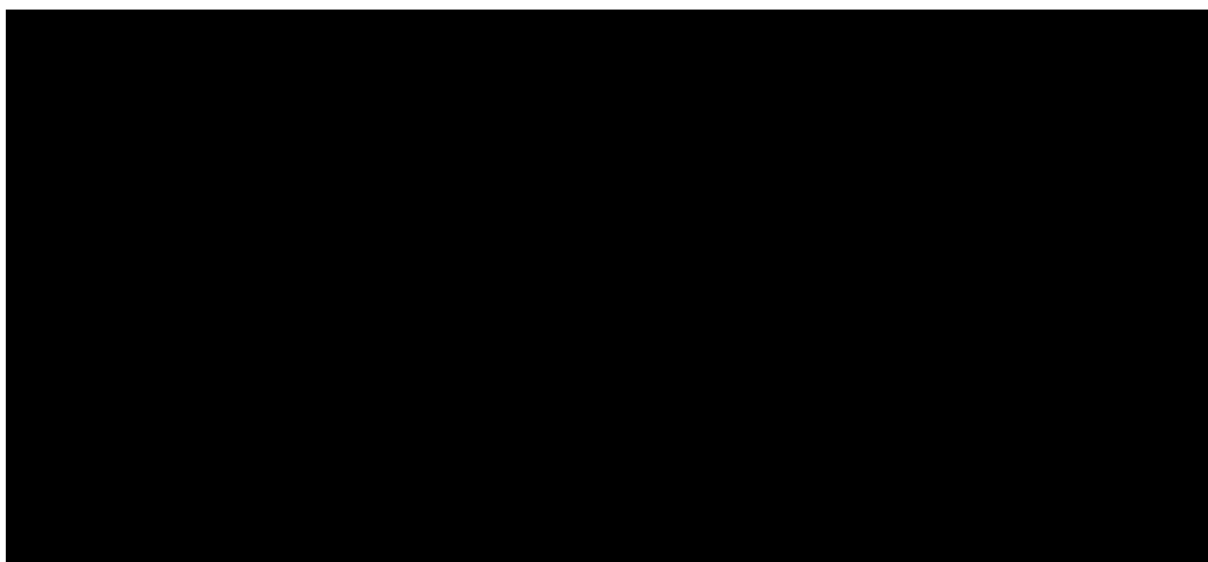


Tabela 70.



Wykres 23. [Redacted text]

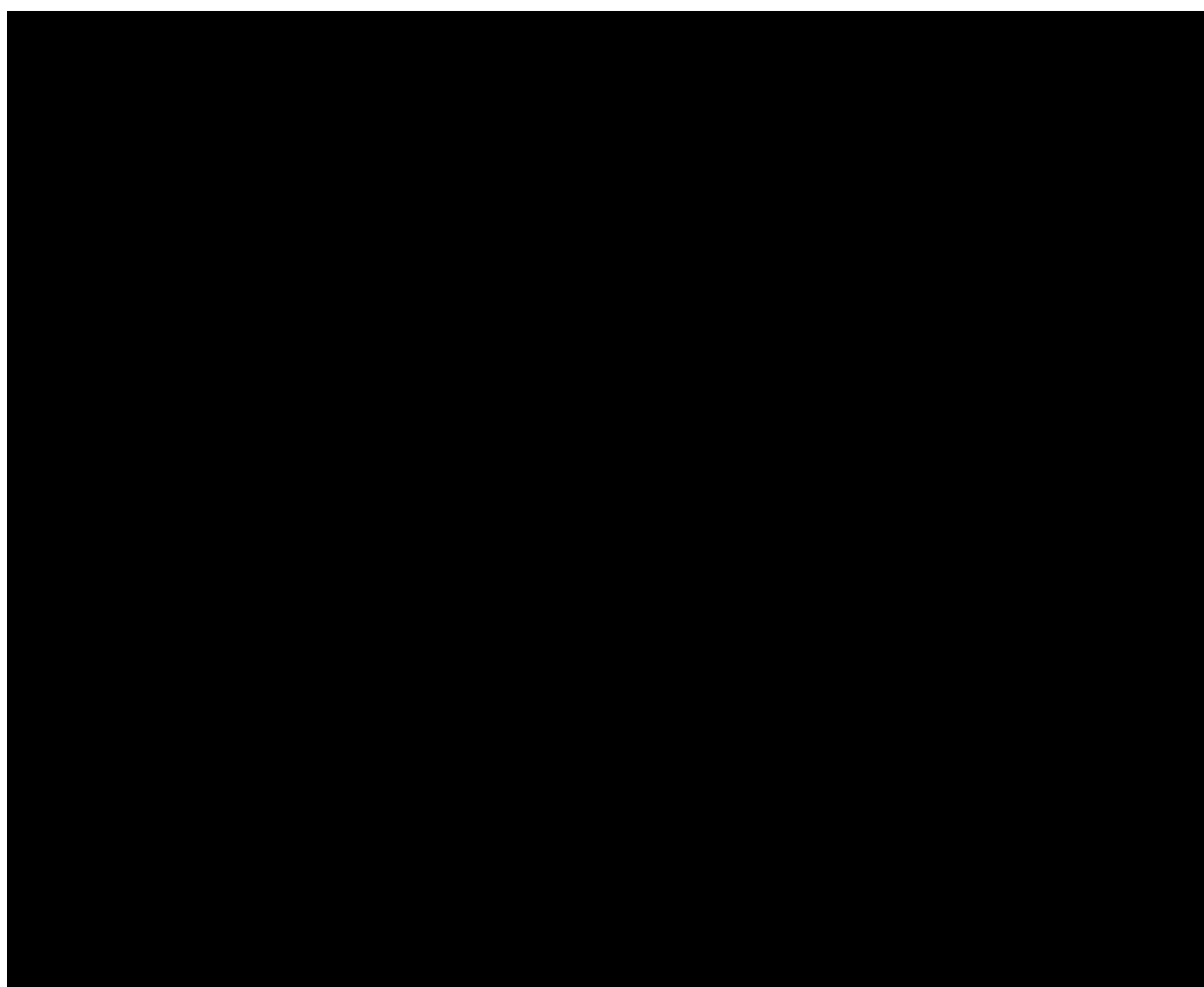


6.4.1.2

6.4.1.2.1

[Redacted text block]

Wykres 24.



[Redacted text block]

Tabela 71. [Redacted caption text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 72. [Redacted caption text]

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

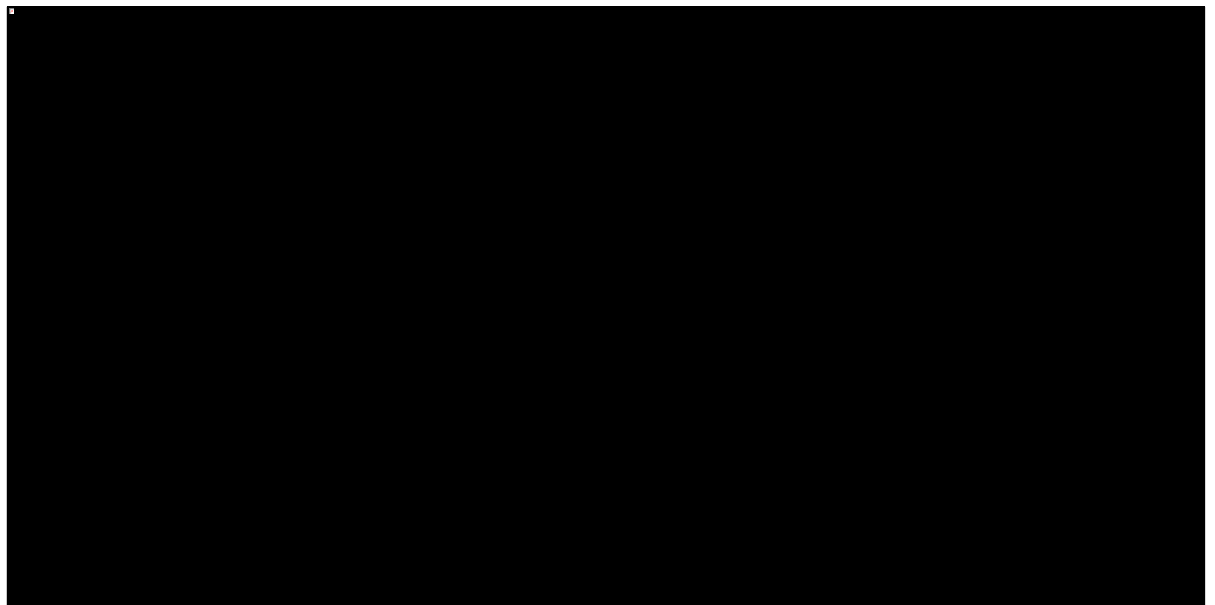
---



---

[Redacted text block]

Wykres 25.



[Redacted text block]

Tabela 73. [Redacted]

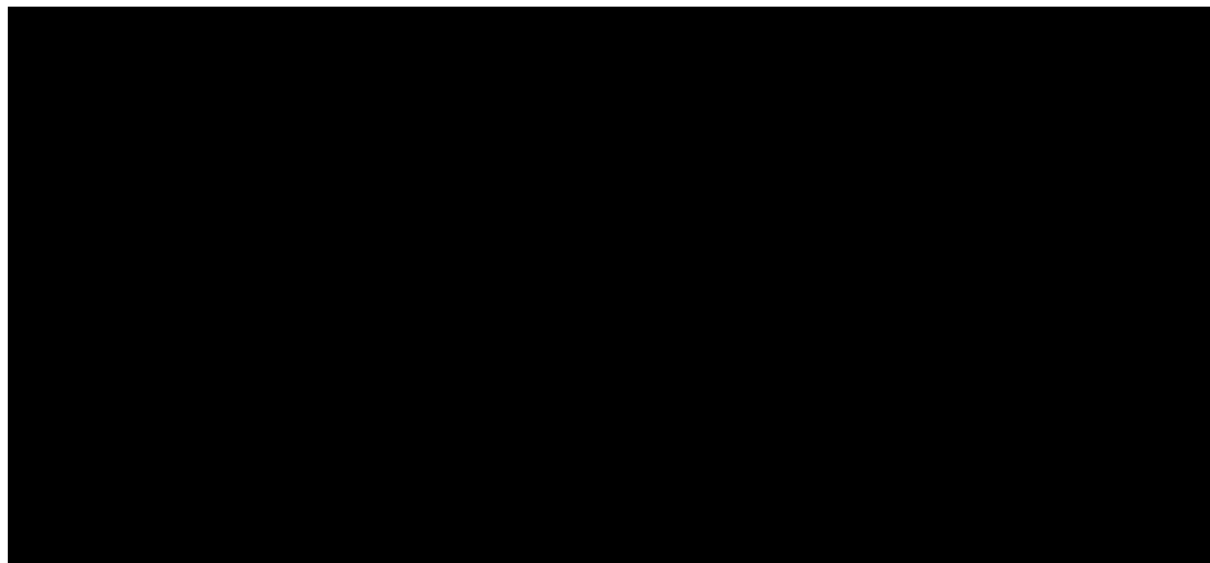
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 26. [Redacted]



6.4.1.2.2 [Redacted]

[Redacted]

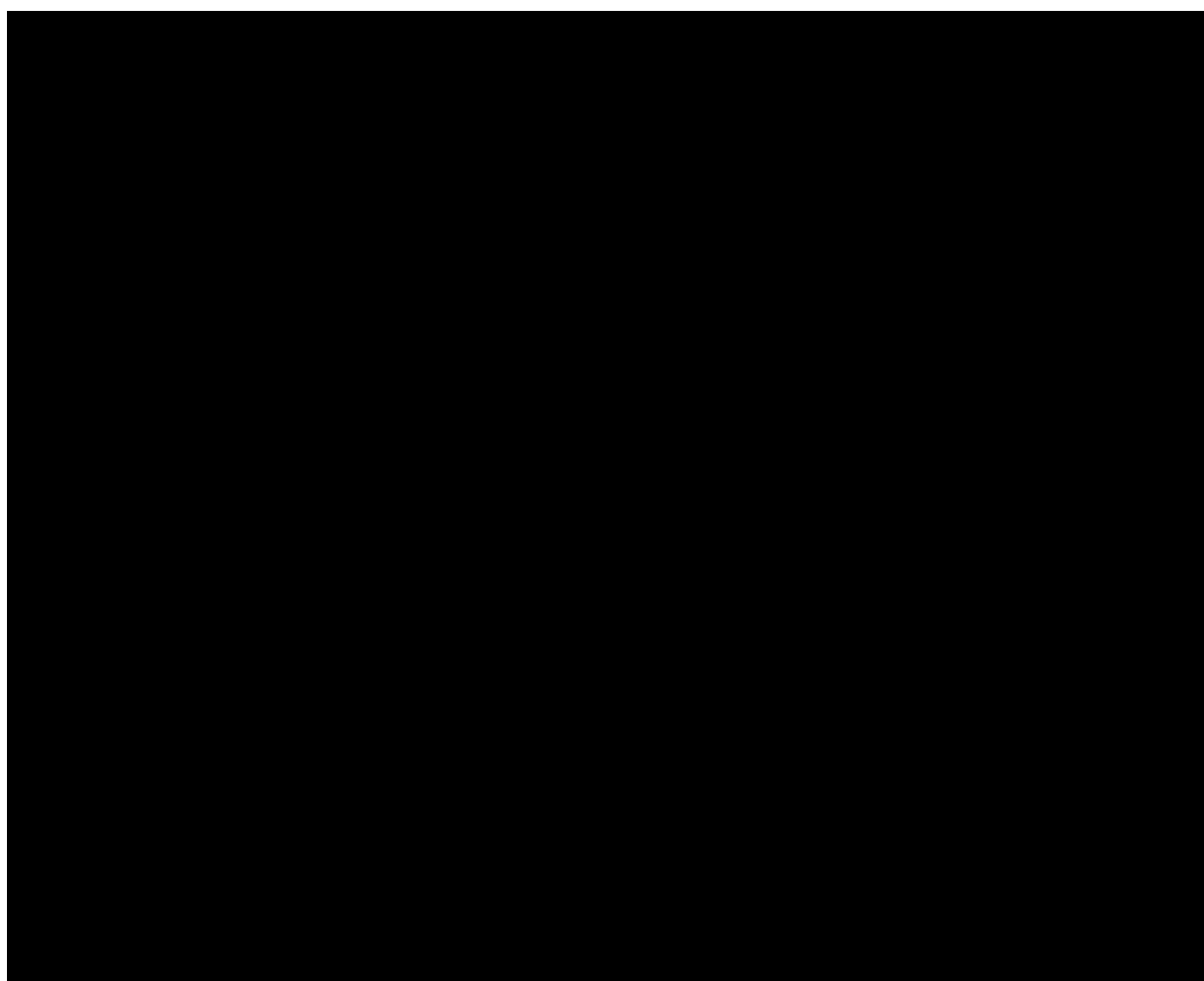
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 27. [Redacted]



[Redacted text block]

Tabela 74. [Redacted]

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



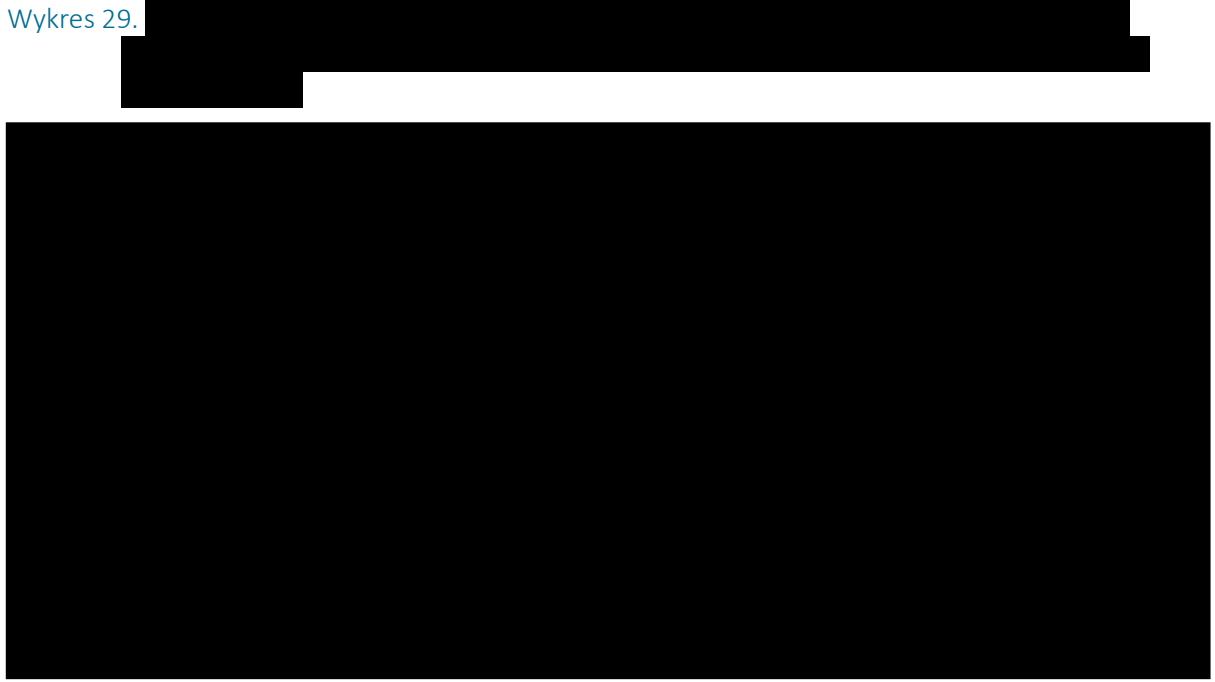


Wykres 28.



Tabela 76.

Wykres 29.



6.4.1.2.3

[Redacted text block]

Wykres 30. [Redacted]



[Redacted]

Tabela 77. [Redacted]

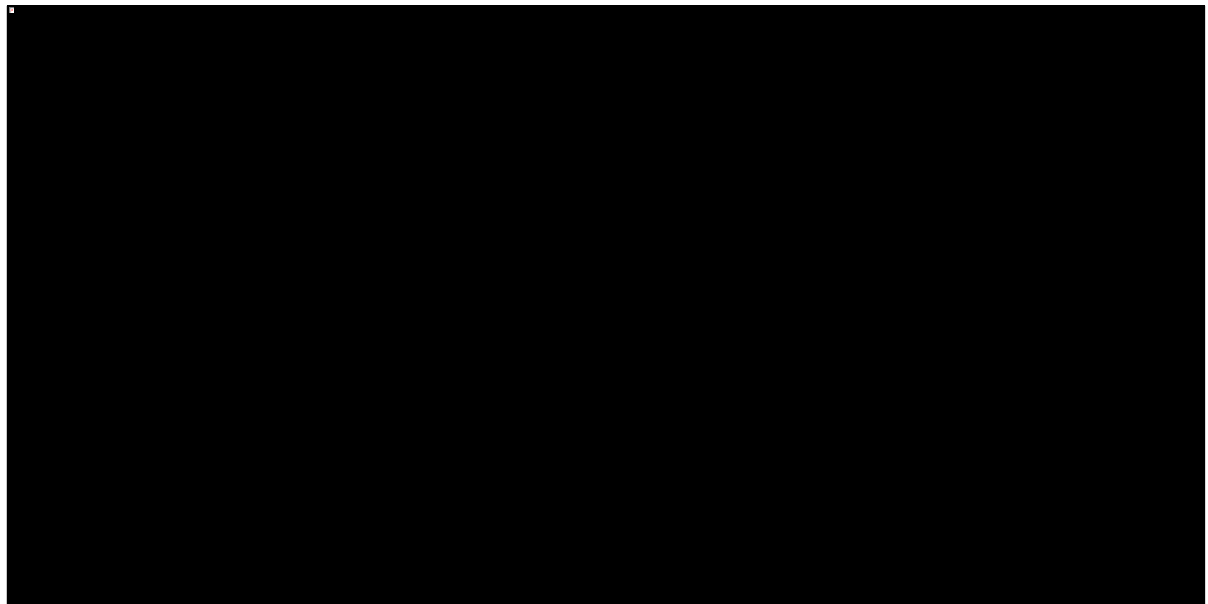
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Tabela 78. [Redacted]

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

Wykres 31. [Redacted]

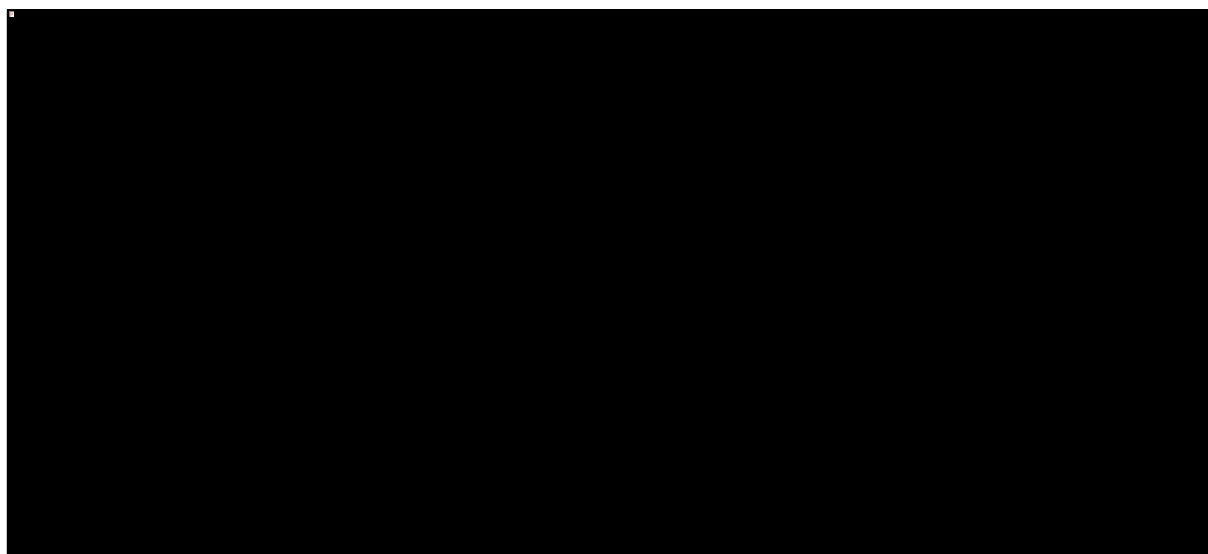


[Redacted text block]

Tabela 79. [Redacted]

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

Wykres 32.

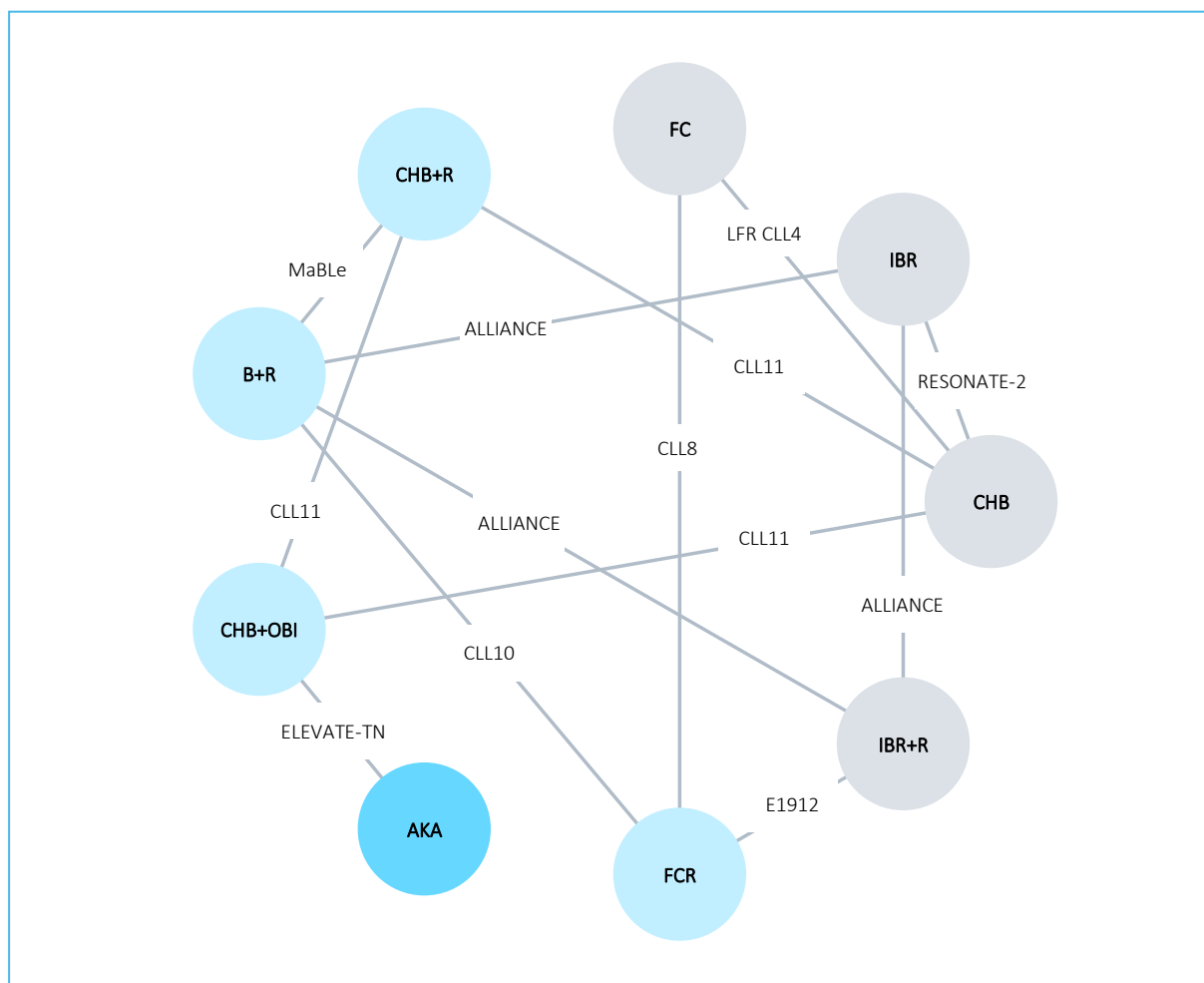


### 6.4.1.3 Populacja ogólna

#### 6.4.1.3.1 Analiza podstawowa

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej.

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
ELEVATE	Sharman 2020	AKA	CHB+OBI	NO (34,2; NO)	22,6 (95% CI: 20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30)	-1,6094 (0,2133)
ALLIANCE	Woyach 2018	IBR	B+R	NO	43 (38; NO)	0,39 (0,26; 0,58)	-0,9416 (0,2047)
ALLIANCE	Woyach 2018	IBR+R	B+R	NO	43 (38; NO)	0,38 (0,25; 0,59)	-0,9676 (0,2191)
LRF CLL4	Catovsky 2007	FC	CHB	bd.	bd.	0,45 (0,37; 0,54)	-0,7985 (0,0964)
CLL8	Hallek 2010	FCR	FC	51,8 (95% CI: 46,2; 57,6)	32,8 (95% CI: 29,6; 36,0)	0,56 (0,46; 0,69)	-0,5798 (0,1034)
CLL10	Eichhorst 2016	B+R	FCR	41,7 (95% CI: 34,9; 45,3)	55,2 (NO)	1,64 (1,31; 2,06)	0,4965 (0,1370)
CLL11	Goede 2014	CHB+OBI	CHB	27,2	11,2	0,19 (0,14; 0,27)	-1,6607 (0,1675)
CLL11	Goede 2014	CHB+R	CHB	16,1	11,2	0,46 (0,35; 0,61)	-0,7765 (0,1417)
E1912	Shanafelt 2019	IBR+R	FCR	bd.	bd.	0,35 (0,22; 0,56)	-1,0498 (0,2383)
MaBLe	Michallet 2018	B+R	CHB+R	39,6	29,9	0,52 (0,34; 0,81)	-0,6482 (0,2209)
RESONATE-2	Burger 2015	IBR	CHB	NO	18,9	0,16 (0,09; 0,28)	-1,8326 (0,2895)

<sup>^</sup> obliczony ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1-\alpha/2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności, alfa – poziom istotności;

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Podobnie jak w wariancie podstawowym przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*). Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 2,431	Model random DIC = 2,607
AKA vs CHB	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b>	<b>0,04 (0,01; 0,17)</b>

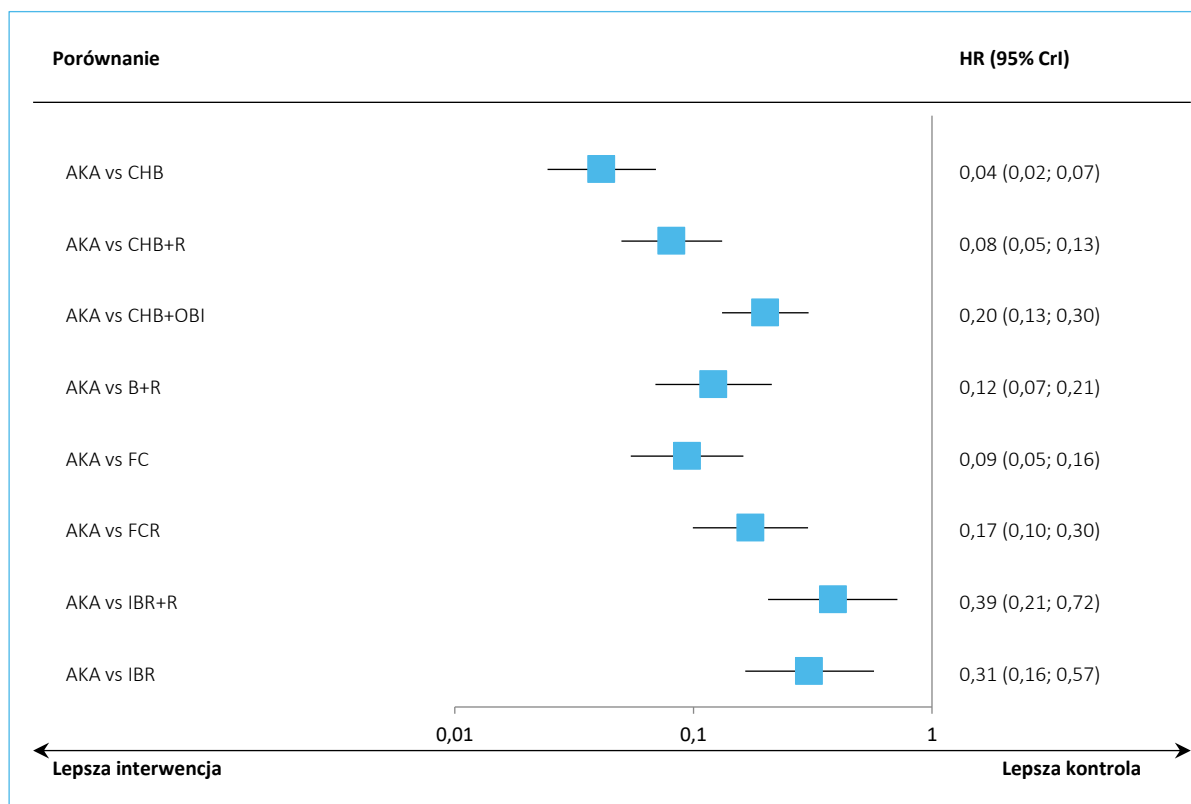


Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 2,431	Model random DIC = 2,607
AKA vs CHB+R	0,08 (0,05; 0,13)	0,08 (0,02; 0,32)
AKA vs CHB+OBI	0,20 (0,13; 0,30)	0,20 (0,07; 0,57)
AKA vs B+R	0,12 (0,07; 0,21)	0,12 (0,03; 0,61)
AKA vs FC	0,09 (0,05; 0,16)	0,09 (0,02; 0,48)
AKA vs FCR	0,17 (0,10; 0,30)	0,17 (0,03; 0,86)
AKA vs IBR+R	0,39 (0,21; 0,72)	0,38 (0,07; 2,05)
AKA vs IBR	0,31 (0,16; 0,57)	0,31 (0,06; 1,57)

W populacji ogólnej uwzględnionych badań, obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu akalabrutynibu, w porównaniu do wybranego leczenia kontrolnego. Akalabrutynib zmniejszał o 80% ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z terapią skojarzoną OBI+CHB, HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,30). Efekt względem terapii B+R był jeszcze wyższy – po zastosowaniu akalabrutynibu obserwowano 88% zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu, HR = 0,12 (95% CrI: 0,07; 0,21). Równie istotny, choć nieco mniejszy liczbowo był efekt akalabrutynibu względem terapii FCR – w tym przypadku akalabrutynibu zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu o 83%: HR = 0,17 (95% CrI: 0,10; 0,30). W porównaniu akalabrutynibu z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem, również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu: HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,13).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).



W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

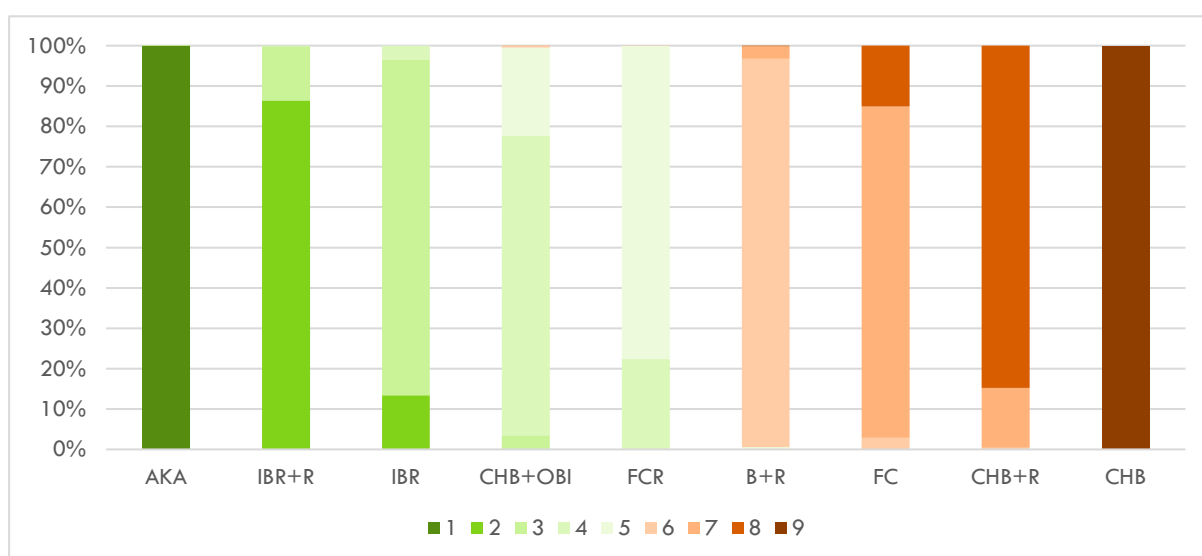
Tabela 82. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
AKA	99,9%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
IBR+R	0,1%	86,3%	13,4%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	85,8%
IBR	0,0%	13,4%	83,2%	3,3%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	76,2%
CHB+OBI	0,0%	0,1%	3,4%	74,1%	21,9%	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	60,1%
FCR	0,0%	0,0%	0,1%	22,4%	77,5%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	52,8%
B+R	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,5%	96,2%	3,1%	0,1%	0,0%	37,1%
FC	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	82,1%	15,1%	0,0%	23,5%

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
CHB+R	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	14,8%	84,8%	0,0%	14,5%
CHB	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią – 99,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 100%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

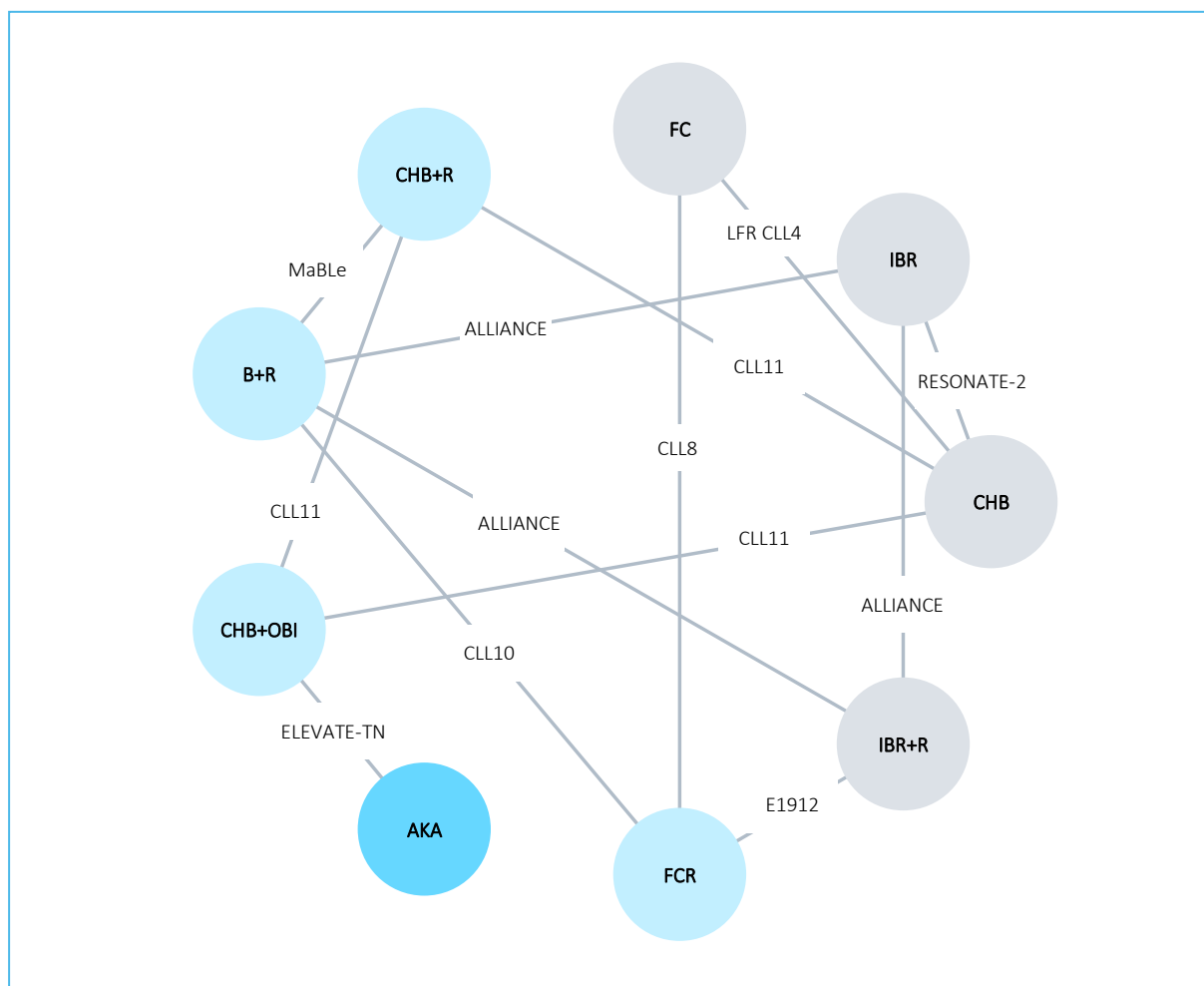
Wykres 35. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).



#### 6.4.1.3.2 Analiza wrażliwości 1

W analizie wrażliwości nr 1 testowano, w jaki sposób na wyniki podstawowego wariantu obliczeń wpłynie uwzględnienie danych dla PFS z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji przedstawianych w analizowanych badaniach. Sieć zależności miała taką samą postać jak w wariantcie podstawowym analizie i została podsumowana na wykresie poniżej.

Wykres 36. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
ELEVATE-TN	Sharman 2021	AKA	CHB+OBI	NO	27,8	0,19 (0,13; 0,28)	-1,6607 (0,1957)
ALLIANCE	Woyach 2018	IBR	B+R	NO	43 (38; NO)	0,39 (0,26; 0,58)	-0,9416 (0,2047)
ALLIANCE	Woyach 2018	IBR+R	B+R	NO	43 (38; NO)	0,38 (0,25; 0,59)	-0,9676 (0,2191)

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
LRF CLL4	Else 2016	FC	CHB	40	20	0,53 (0,44; 0,63)	-0,6349 (0,0916)
CLL8	Fischer 2016	FCR	FC	56,8	32,9	0,59 (0,50; 0,69)	-0,5276 (0,0822)
CLL10	Kutsch 2020	B+R	FCR	42,3	57,6	1,59 (1,27; 2,00)	0,4656 (0,1151)
CLL11	Goede 2015	CHB+OBI	CHB	29,9	11,1	0,18 (0,14; 0,24)	-1,7148 (0,1375)
CLL11	Goede 2015	CHB+R	CHB	16,3	11,1	0,44 (0,34; 0,56)	-0,8210 (0,1273)
E1912	Shanafelt 2019a	IBR+R	FCR	bd.	bd.	0,39 (0,26; 0,57)	-0,9416 (0,2002)
MaBLE	Michallet 2018	B+R	CHB+R	39,6	29,9	0,52 (0,34; 0,81)	-0,6482 (0,2209)
RESONATE-2	Barr 2021	IBR	CHB	bd.	bd.	0,16 (0,11; 0,23)	-1,8326 (0,1859)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1 - \alpha / 2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności, alfa – poziom istotności;

Wskaźnik DIC był znacznie niższy w przypadku modelu efektów losowych (*random*), dlatego uznano, że model ten lepiej przybliżał analizowane dane. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki oraz porównania z interwencjami uznanymi za komparatory w niniejszej analizie.

Tabela 84. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

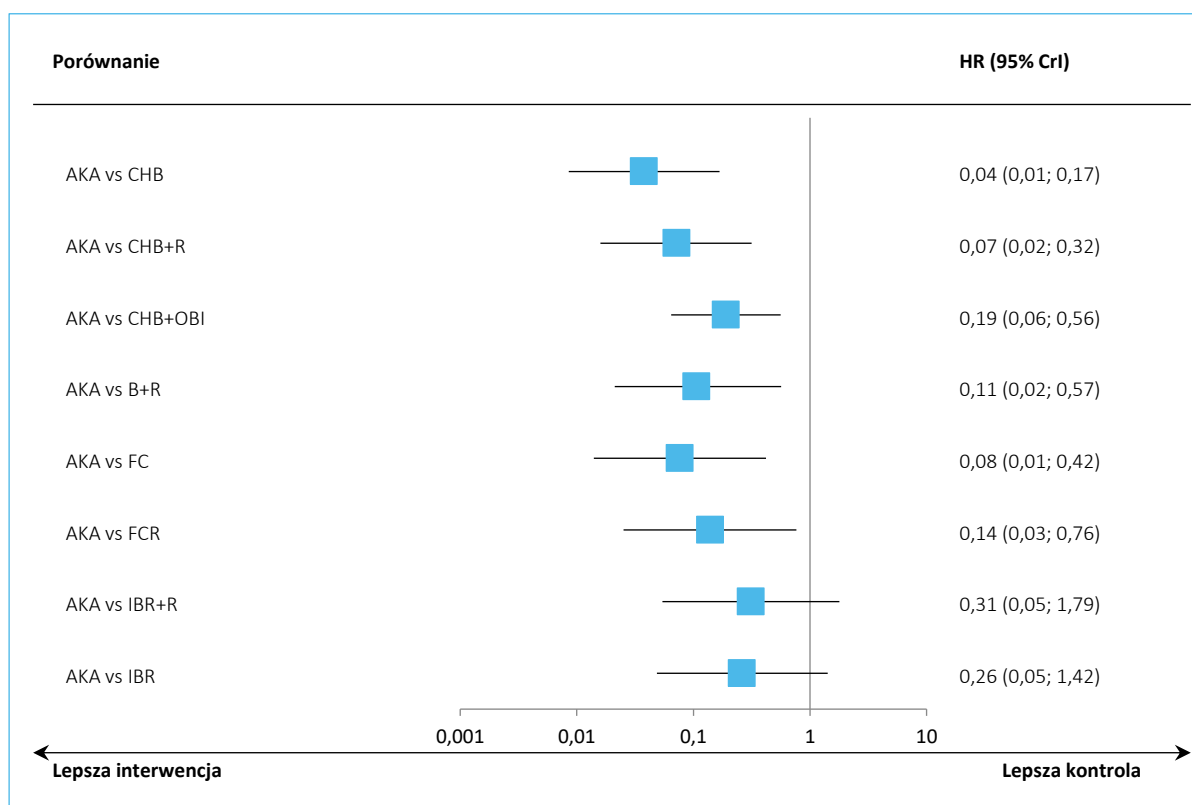
Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 1,868	Model random DIC = 0,072
AKA vs CHB	<b>0,04 (0,02; 0,06)</b>	<b>0,04 (0,01; 0,17)</b>
<b>AKA vs CHB+R</b>	<b>0,08 (0,05; 0,12)</b>	<b>0,07 (0,02; 0,32)</b>
<b>AKA vs CHB+OBI</b>	<b>0,19 (0,13; 0,28)</b>	<b>0,19 (0,06; 0,56)</b>
<b>AKA vs B+R</b>	<b>0,10 (0,06; 0,16)</b>	<b>0,11 (0,02; 0,57)</b>
AKA vs FC	0,08 (0,05; 0,12)	0,08 (0,01; 0,42)
<b>AKA vs FCR</b>	<b>0,13 (0,08; 0,22)</b>	<b>0,14 (0,03; 0,76)</b>
AKA vs IBR+R	0,30 (0,17; 0,52)	0,31 (0,05; 1,79)

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 1,868	Model random DIC = 0,072
AKA vs IBR	0,25 (0,14; 0,42)	0,26 (0,05; 1,42)

Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną co analiza podstawowa, w zakresie porównania AKA z CHB+R, CHB+OBI, B+R oraz FCR. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły zatem wyniki wariantu podstawowego analizy.

Wyniki uzyskane w ramach modelu *random* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 37. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

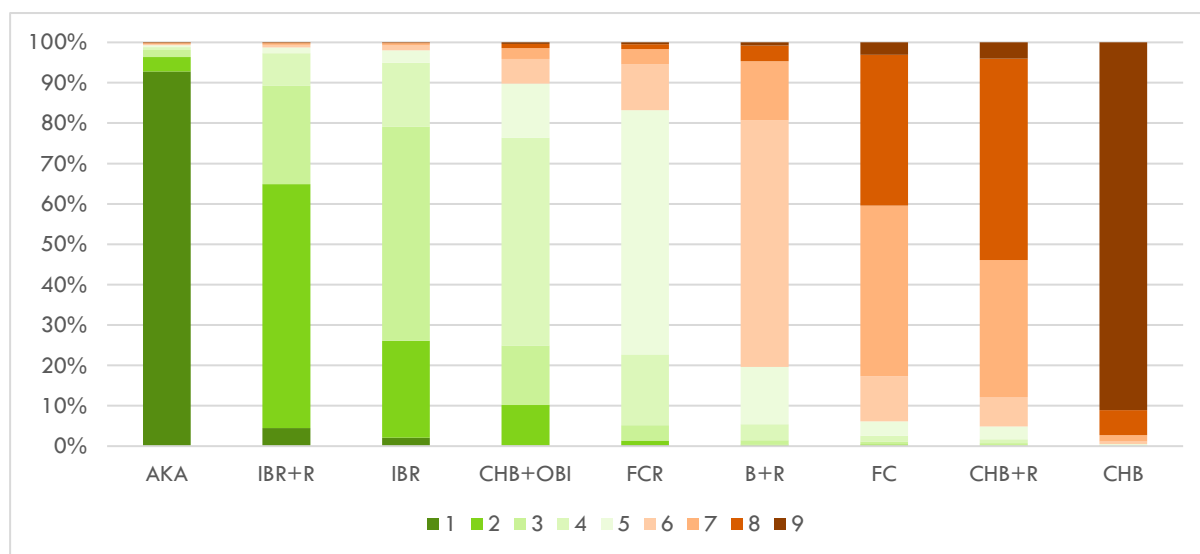


W tabeli i na wykresie poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 85. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
AKA	92,8%	3,6%	1,7%	0,7%	0,5%	0,3%	0,2%	0,1%	0,1%	98,1%
IBR+R	4,5%	60,4%	24,4%	8,1%	1,4%	0,7%	0,4%	0,2%	0,1%	81,7%
IBR	2,1%	24,0%	53,0%	15,8%	3,1%	1,2%	0,5%	0,2%	0,1%	74,9%
CHB+OBI	0,2%	10,0%	14,7%	51,4%	13,4%	6,2%	2,7%	1,1%	0,4%	61,9%
FCR	0,3%	1,1%	3,8%	17,5%	60,5%	11,4%	3,8%	1,2%	0,5%	50,7%
B+R	0,0%	0,3%	1,1%	4,0%	14,2%	61,1%	14,7%	3,9%	0,8%	37,8%
FC	0,1%	0,4%	0,6%	1,4%	3,6%	11,2%	42,3%	37,3%	3,1%	23,0%
CHB+R	0,0%	0,2%	0,5%	1,0%	3,2%	7,3%	33,9%	49,9%	4,0%	20,2%
CHB	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,3%	0,6%	1,6%	6,2%	91,1%	1,7%

Wykres 38. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

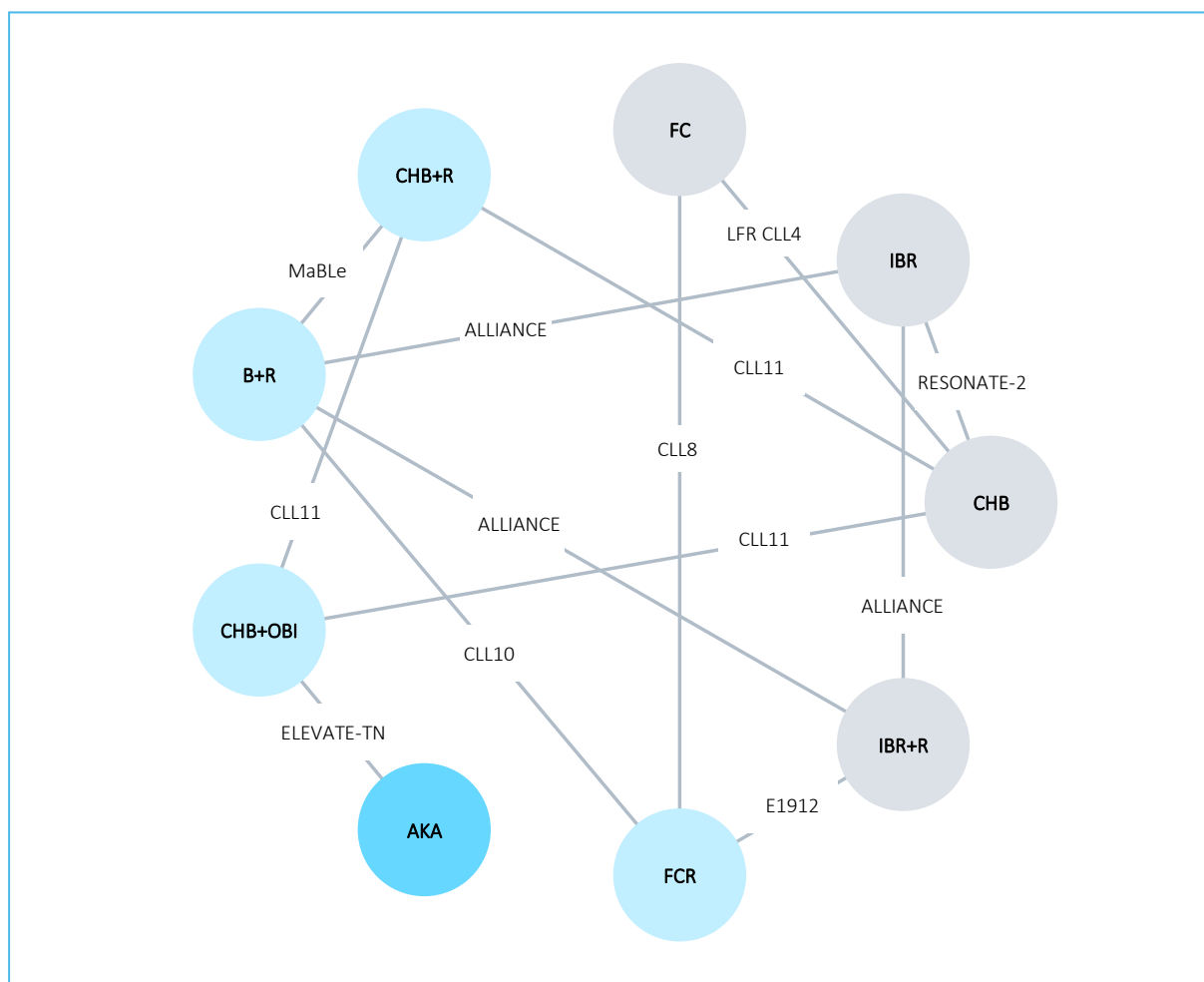


### 6.4.1.3.3 Analiza wrażliwości 2

W analizie wrażliwości nr 2 dla oceny PFS w populacji ogólnej badań testowano wpływ uwzględnienia wcześniejszych danych z badania CLL11. W publikacji głównej do tego badania (*Goede 2014*) przedstawiono wyniki oceny PFS oraz OS w momencie głównej oceny badania, czyli porównania grup CHB+R oraz CHB+OBI, choć wyniki analizy dla porównania obu tych grup z grupą CHB były dostępne już wcześniej (główna analiza prowadzona w momencie zamknięcia grupy CHB), ale nie zostały opublikowane osobno, a jedynie w załączniku do publikacji *Goede 2014*. Autorzy zaznaczyli, że ocena PFS w ramach tej analizy,

przynajmniej częściowo, była niedojrzała (< 20% chorych z ryzykiem progresji lub zgonu w czasie osiągnięcia mediany w porównaniu CHB+OBI vs CHB). W związku z tym, w niniejszej analizie w wariancie podstawowym analizy wykorzystano dane zaprezentowane w tekście publikacji *Goede 2014*, z analizy wykonanej w momencie zakończenia 2 etapu badania (porównanie CHB+OBI vs CHB) – podobnie postępowano w metaanalizie przedstawionej w przeglądzie systematycznymi *Daivids 2020*. W ramach analizy wrażliwości postanowiono przetestować wpływ uwzględnienia wcześniejszych wyników, z analizy wykonanej w momencie zamknięcia grupy CHB, przedstawionych w załączniku publikacji *Goede 2014*, na wyniki oceny PFS w populacji ogólnej. Sieć porównania pośredniego była taka sama jak w analizie podstawowej i została podsumowana na wykresie poniżej

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2).





Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
<i>ELEVATE</i>	<i>Sharman 2020</i>	AKA	CHB+OBI	NO (34,2; NO)	22,6 (95% CI: 20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30)	-1,6094 (0,2133)
<i>ALLIANCE</i>	<i>Woyach 2018</i>	IBR	B+R	NO	43 (38; NO)	0,39 (0,26; 0,58)	-0,9416 (0,2047)
<i>ALLIANCE</i>	<i>Woyach 2018</i>	IBR+R	B+R	NO	43 (38; NO)	0,38 (0,25; 0,59)	-0,9676 (0,2191)
<i>LRF CLL4</i>	<i>Catovsky 2007</i>	FC	CHB	bd.	bd.	0,45 (0,37; 0,54)	-0,7985 (0,0964)
<i>CLL8</i>	<i>Hallek 2010</i>	FCR	FC	51,8 (95% CI: 46,2; 57,6)	32,8 (95% CI: 29,6; 36,0)	0,56 (0,46; 0,69)	-0,5798 (0,1034)
<i>CLL10</i>	<i>Eichhorst 2016</i>	B+R	FCR	41,7 (95% CI: 34,9; 45,3)	55,2 (NO)	1,64 (1,31; 2,06)	0,4965 (0,1370)
<i>CLL11</i>	<i>Goede 2014</i>	CHB+OBI	CHB	23	10,9	0,14 (0,09; 0,21)	-1,9661 (0,2162)
<i>CLL11</i>	<i>Goede 2014</i>	CHB+R	CHB	15,7	10,8	0,32 (0,24; 0,44)	-1,1394 (0,1546)
<i>E1912</i>	<i>Shanafelt 2019</i>	IBR+R	FCR	bd.	bd.	0,35 (0,22; 0,56)	-1,0498 (0,2383)
<i>MaBLe</i>	<i>Michallet 2018</i>	B+R	CHB+R	39,6	29,9	0,52 (0,34; 0,81)	-0,6482 (0,2209)
<i>RESONATE-2</i>	<i>Burger 2015</i>	IBR	CHB	NO	18,9	0,16 (0,09; 0,28)	-1,8326 (0,2895)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1 - \alpha / 2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności, alfa – poziom istotności;

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów losowych (*random*) lepiej dopasowywał analizowane dane, z uwagi na niższy wynik parametru DIC. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

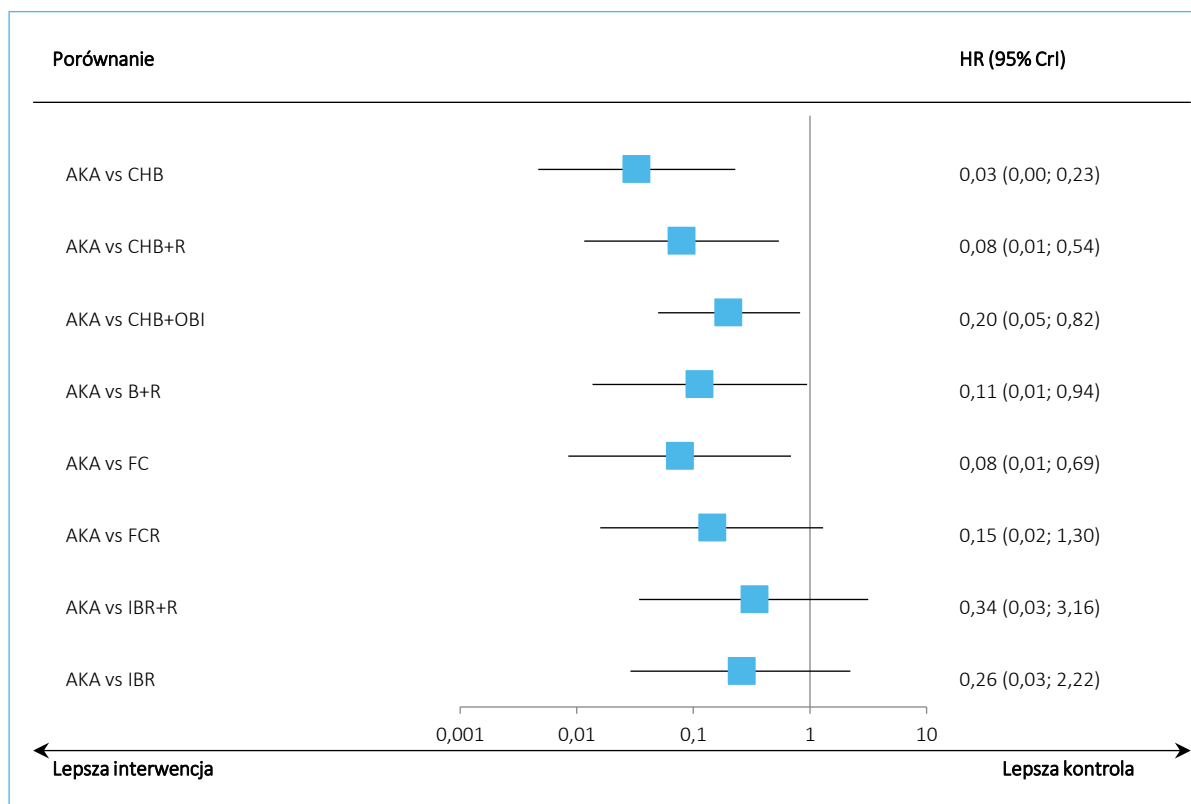
Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 7,739	Model random DIC = 3,920
AKA vs CHB	0,03 (0,02; 0,06)	0,03 (0,00; 0,23)
AKA vs CHB+R	0,09 (0,05; 0,15)	0,08 (0,01; 0,54)
AKA vs CHB+OBI	0,20 (0,13; 0,30)	0,20 (0,05; 0,82)
AKA vs B+R	0,11 (0,06; 0,20)	0,11 (0,01; 0,94)
AKA vs FC	0,08 (0,04; 0,15)	0,08 (0,01; 0,69)
AKA vs FCR	0,15 (0,08; 0,28)	0,15 (0,02; 1,30)
AKA vs IBR+R	0,34 (0,18; 0,66)	0,34 (0,03; 3,16)
AKA vs IBR	0,27 (0,14; 0,52)	0,26 (0,03; 2,22)

Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną co analiza podstawowa, w zakresie porównania AKA z CHB+R, CHB+OBI oraz B+R. W przypadku porównania z FCR efekt liczbowo wskazywał na korzyść akalabrutynibu, lecz obserwowano utratę istotności statystycznej różnic.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 40. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).



W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

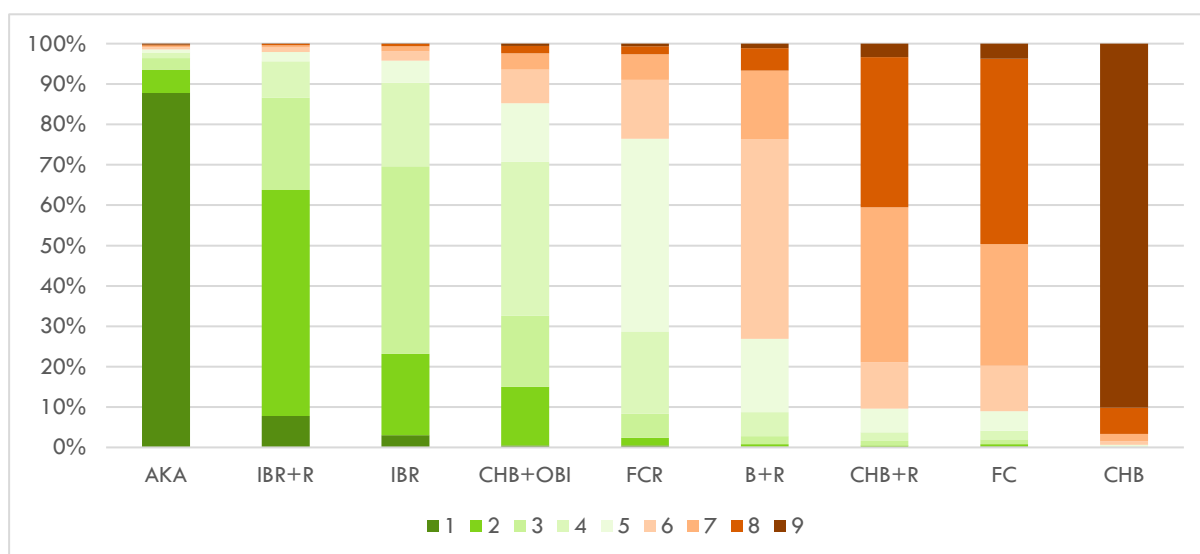
Tabela 88. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
AKA	87,8%	5,8%	2,8%	1,3%	0,9%	0,6%	0,4%	0,3%	0,2%	96,5%
IBR+R	7,8%	56,0%	22,8%	9,1%	2,3%	1,1%	0,6%	0,3%	0,1%	81,3%
IBR	3,0%	20,2%	46,5%	20,7%	5,4%	2,4%	1,3%	0,5%	0,1%	72,4%
CHB+OBI	0,5%	14,6%	17,6%	38,1%	14,5%	8,3%	4,1%	1,8%	0,6%	61,8%
FCR	0,5%	1,9%	5,9%	20,4%	47,7%	14,6%	6,3%	2,0%	0,7%	50,5%
B+R	0,2%	0,6%	2,0%	6,0%	18,1%	49,5%	16,9%	5,6%	1,1%	38,5%
FC	0,1%	0,4%	1,1%	2,2%	5,8%	11,5%	38,4%	37,1%	3,3%	24,1%

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
CHB+R	0,2%	0,5%	1,2%	2,1%	4,8%	11,2%	30,2%	45,9%	3,7%	22,9%
CHB	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,4%	0,8%	1,9%	6,5%	90,1%	2,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią – 87,8%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 95,5%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

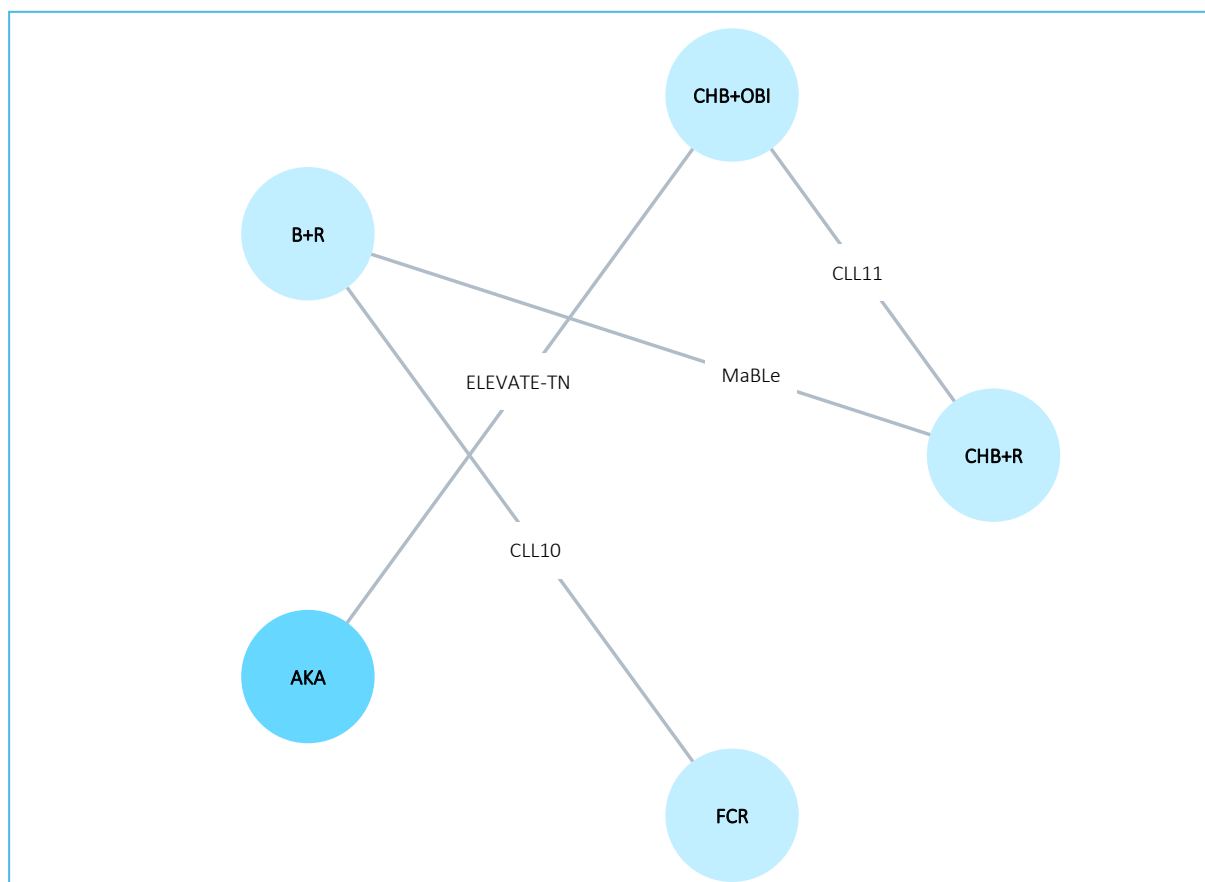
Wykres 41. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).



#### 6.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W ocenie przeżycia całkowitego uwzględniono w sieci porównania pośredniego łącznie 4 badania kliniczne: próbę *ELEVATE* (porównanie AKA vs OBI+CHB), a także badania *MaBL*e (B+R vs R+CHB), *CLL11* (OBI+CHB vs R+CHB) oraz *CLL10* (B+R vs FCR). Możliwość oceny OS była ograniczona ze względu na niedojrzałość danych w części włączonych badań, a także dopuszczony w protokołach *cross-over*, umożliwiający przejście chorych z grupy komparatora na leczenie ocenianą interwencją po wystąpieniu progresji. Nie było możliwości wykonania oceny w obrębie podgrup zwiększonego ryzyka genetycznego. Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w tych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 42. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim OS, populacja ogólna badań.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana OS, interwencja [miesiące]	Mediana OS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
<i>ELEVATE-TN</i>	<i>Sharman 2020</i>	AKA	CHB+OBI	NO (34,2; NO)	22,6 (95% CI: 20,2; 27,6)	0,60 (0,28; 1,27)	-0,5108 (0,3857)
<i>CLL10</i>	<i>Eichhorst 2016</i>	B+R	FCR	41,7 (95% CI: 34,9; 45,3)	55,2 (NO)	1,03 (0,62; 1,72)	0,0334 (0,2609)
<i>CLL11</i>	<i>Goede 2014</i>	CHB+OBI	CHB	NO	NO	0,66 (0,41; 1,06)	-0,4155 (0,2423)
<i>MaBLe</i>	<i>Michallet 2018</i>	B+R	CHB+R	43,8	NO	0,98 (0,51; 1,88)	-0,0253 (0,3353)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1 - \alpha / 2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności, alfa – poziom istotności;

Wyniki porównania pośredniego oceny przeżycia całkowitego (OS) dla porównania akalabrutynibu stosowanego w monoterapii, z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC, za lepiej dopasowujący analizowane dane uznano model efektów stałych (*fixed*), i jego wyniki opisano szczegółowo poniżej. W przypadku wyników rezultaty istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką, podobnie jak porównania z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie.

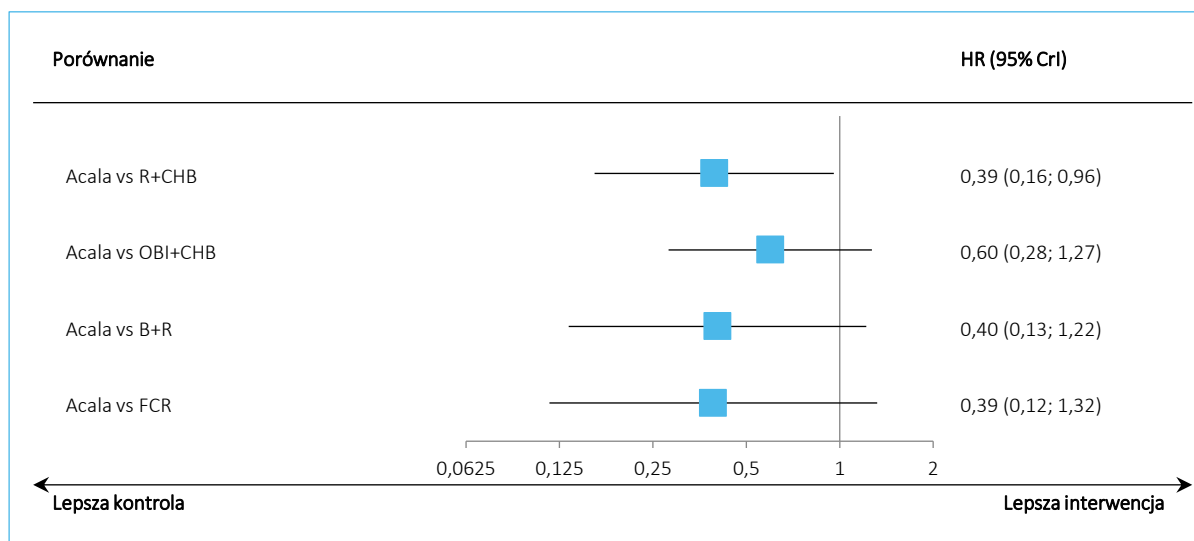
Tabela 90. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	DIC = 5,711	DIC = 5,759
<b>AKA vs CHB+R</b>	<b>0,39 (0,16; 0,96)</b>	0,39 (0,06; 2,74)
<b>AKA vs CHB+OBI</b>	0,60 (0,28; 1,27)	0,60 (0,14; 2,49)
<b>AKA vs B+R</b>	0,40 (0,13; 1,22)	0,41 (0,04; 4,45)
<b>AKA vs FCR</b>	0,39 (0,12; 1,32)	0,40 (0,03; 6,03)

W porównaniu akalabrutynibu stosowanego w monoterapii z komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie (CHB+R, CHB+OBI, B+R oraz FCR) obserwowano liczbowo zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu, ale wyniki nie były znamienne statystycznie w większości przypadków: HR = 0,60 (95% CrI: 0,28; 1,27) w porównaniu z CHB+OBI, HR = 0,40 (95% CrI: 0,13; 1,22) w porównaniu z B+R oraz HR = 0,39 (95% CrI: 0,12; 1,32) dla porównania ze schematem FCR. Jedynie w porównaniu z CHB+R, akalabrutynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko zgonu: HR = 0,39 (95% CrI: 0,16; 0,96).

Wyniki porównania pośredniego dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 43. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.



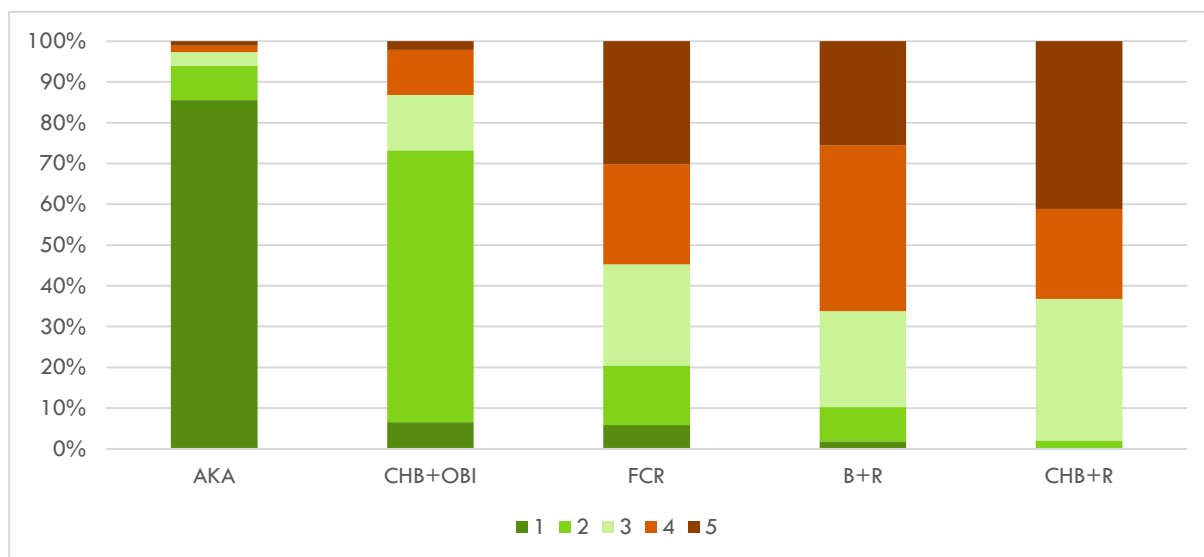
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 91. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza OS w populacji ogólnej badań.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	SUCRA
AKA	85,5%	8,4%	3,4%	1,6%	1,1%	93,9%
CHB+OBI	6,6%	66,6%	13,6%	11,1%	2,1%	66,1%
FCR	5,8%	14,6%	24,8%	24,6%	30,1%	35,4%
B+R	1,9%	8,4%	23,6%	40,6%	25,5%	30,1%
CHB+R	0,2%	1,9%	34,7%	22,1%	41,1%	24,5%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią – 85,5%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 93,9%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 44. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza OS w populacji ogólnej badań.

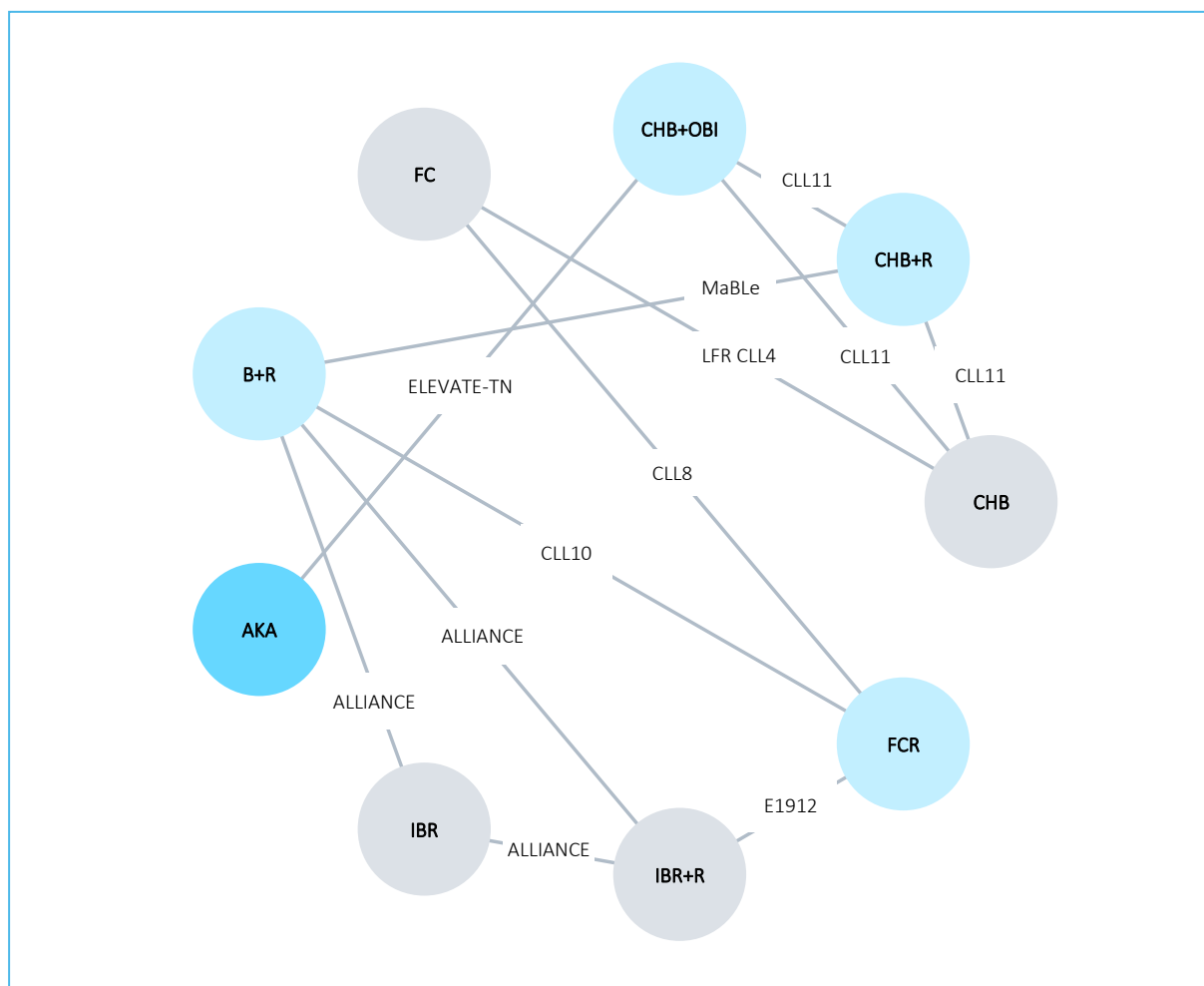


### 6.4.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

Na wykresie poniżej podsumowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przeprowadzonej dla oceny prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Ze względu na brak odpowiednich danych po stronie CLL11 nie było możliwości wykonania analizy w obrębie podgrup zwiększonego ryzyka genetycznego.



Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań.

Badanie	Interwencja	ORR, n/N (%)
ELEVATE-TN	AKA	153/179 (85,5%)
	CHB+OBI	139/177 (78,5%)
ALLIANCE	IBR	166*/178 (93,0%)
	B+R	143*/176 (81,0%)
	IBR+R	160*/170 (94,0%)
LFR CLL4	FC	171/182 (94,0%)

Badanie	Interwencja	ORR, n/N (%)
CLL8	CHB	264/366 (72,1%)
	FC	328/409 (80,2%)
	FCR	369/408 (90,4%)
CLL10	FCR	269/282 (95,4%)
	B+R	267/279 (95,7%)
CLL11	CHB+OBI	184*/238 (77,3%)
	CHB+R	154*/233 (65,1%)
	CHB	37*/118 (31,4%)
E1912	IBR+R	340*/354 (95,8%)
	B+R	142*/175 (81,1%)
MaBLe	B+R	111*/121 (91,0%)
	CHB+R	103*/120 (86,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

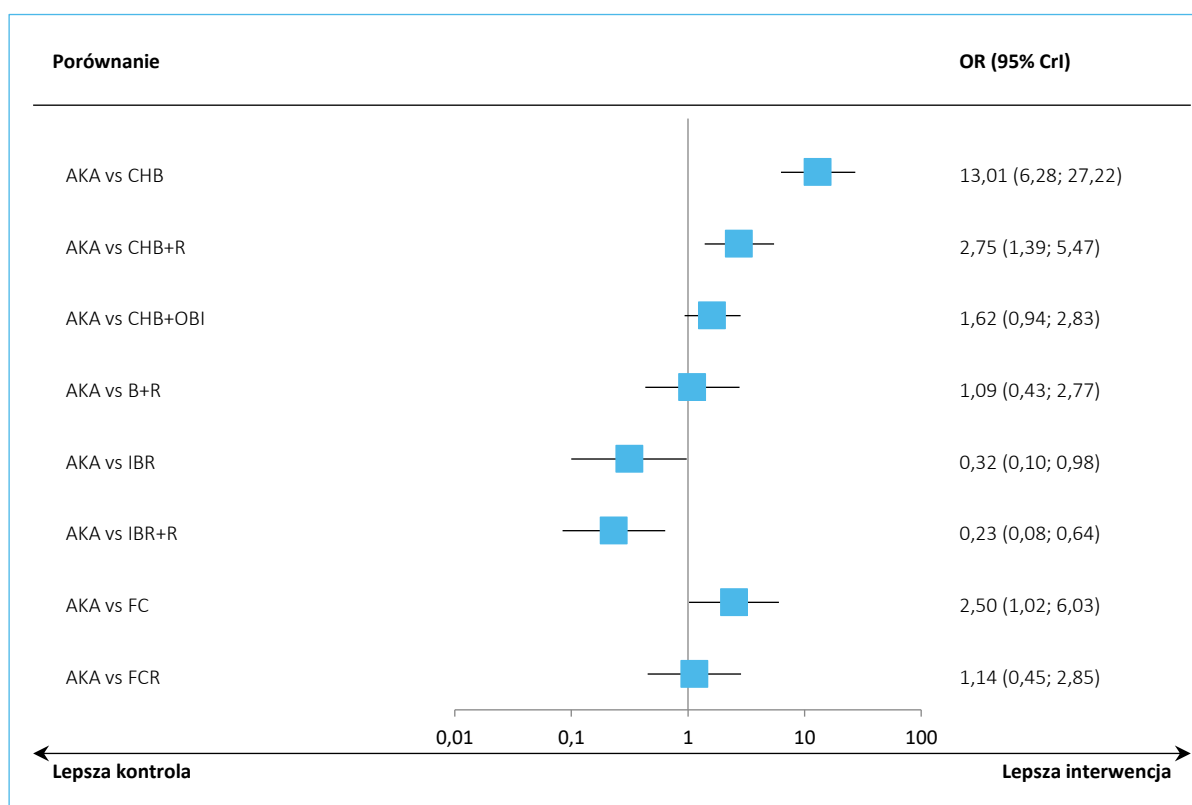
Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono porównania akalabrutynibu z interwencjami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, a także istotnie statystycznie wyniki. Z uwagi na fakt, że wartość parametru DIC była nieco niższa w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*), a uzyskane przedziały wiarygodności bardziej spójne, model ten uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 122,307	Model random DIC = 123,500
AKA vs CHB	<b>13,01 (6,28; 27,22)</b>	<b>13,01 (1,35; 128,90)</b>
<b>AKA vs CHB+R</b>	<b>2,75 (1,39; 5,47)</b>	2,66 (0,27; 25,56)
<b>AKA vs CHB+OBI</b>	1,62 (0,94; 2,83)	1,61 (0,31; 8,15)
<b>AKA vs B+R</b>	1,09 (0,43; 2,77)	1,15 (0,09; 16,36)
AKA vs IBR	<b>0,32 (0,10; 0,98)</b>	0,32 (0,02; 6,56)
AKA vs IBR+R	<b>0,23 (0,08; 0,64)</b>	0,25 (0,02; 4,41)
AKA vs FC	<b>2,50 (1,02; 6,03)</b>	2,51 (0,19; 35,13)
<b>AKA vs FCR</b>	1,14 (0,45; 2,85)	1,21 (0,09; 18,62)

Pomimo obserwowania liczbowo wyższej szansy wystąpienia ORR w przypadku AKA, w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono, by szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie różniła się istotnie pomiędzy akalabrutynibem, a większością interwencji wybranych jako komparatory: OR = 1,62 (95% CrI: 0,94; 2,83) dla porównania z CHB+OBI, OR = 1,09 (95% CrI: 0,43; 2,77) w porównaniu z interwencją B+R, oraz OR = 1,14 (95% CrI: 0,45; 2,85) w porównaniu z FCR. Jedyny istotny statystycznie wynik, wskazujący na zwiększenie szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu akalabrutynibu, odnotowano w porównaniu z interwencją CHB+R: OR = 2,75 (95% CrI: 1,39; 5,47).

Wykres 46. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań.



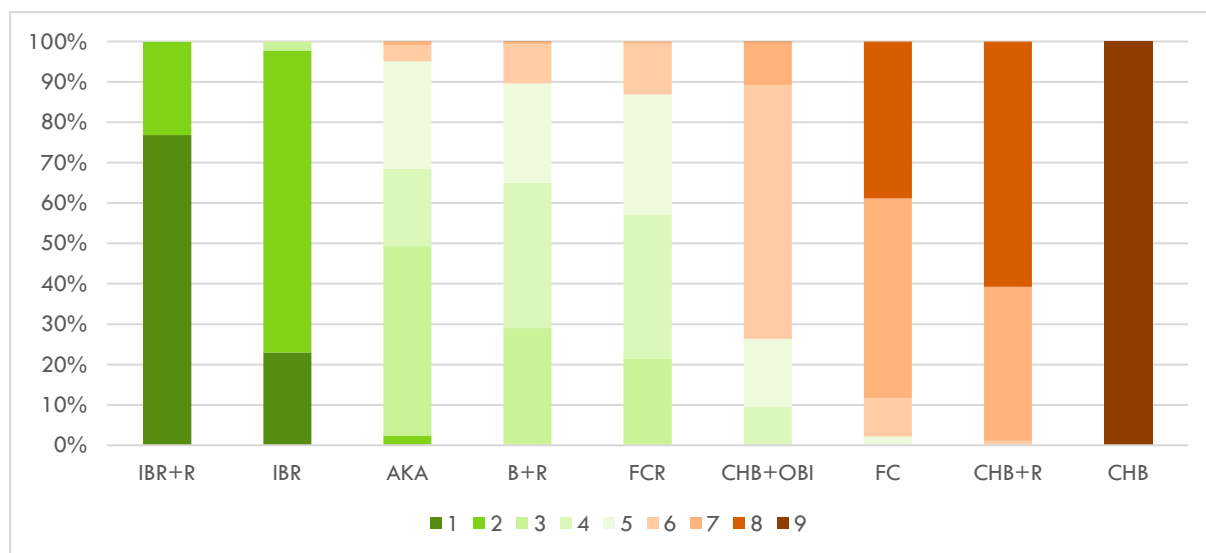
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 94. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SUCRA
IBR+R	76,8%	23,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	97,1%
IBR	23,0%	74,7%	2,2%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	90,1%
AKA	0,2%	2,1%	47,0%	19,2%	26,5%	4,1%	0,8%	0,1%	0,0%	64,3%
B+R	0,0%	0,0%	29,0%	36,0%	24,6%	9,8%	0,5%	0,0%	0,0%	60,4%
FCR	0,0%	0,1%	21,3%	35,6%	29,9%	12,6%	0,5%	0,0%	0,0%	58,1%
CHB+OBI	0,0%	0,0%	0,4%	9,1%	16,9%	62,9%	10,6%	0,2%	0,0%	40,6%
FC	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	2,1%	9,5%	49,5%	38,9%	0,0%	21,9%
CHB+R	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	1,1%	38,1%	60,8%	0,0%	17,6%
CHB	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Wśród 9 analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią najlepszą terapią – 47%, zaraz po schematach IBR+R oraz IBR, natomiast w rankingu znajdował się przed wszystkimi zdefiniowanymi komparatorami. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 64,3%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 47. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań.



## 6.5 Bezpieczeństwo

Do metaanalizy sieciowej włączano dane z prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim oceniającym skuteczność AKA wobec zdefiniowanych komparatorów w populacji ogólnej. Predefiniowane punkty końcowe, dla których planowana była ocena pośrednia bezpieczeństwa obejmowały: jakiegokolwiek AEs, jakiegokolwiek AEs  $\geq 3$  stopnia, ciężkie (*serious*) AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia (lub przerwania udziału w badaniu), AEs prowadzące do zgonu. Ponadto uwzględniono poszczególne AEs  $\geq 3$  stopnia, dla których odnotowano zwiększoną częstość podczas terapii AKA w ramach badania *ELEVATE-TN* tj. neutropenia, trombocytopenia, nudności, biegunka oraz AEs o znaczeniu klinicznym w próbie *ELEVATE-TN* tj. zakażenia oraz zdarzenia sercowe.

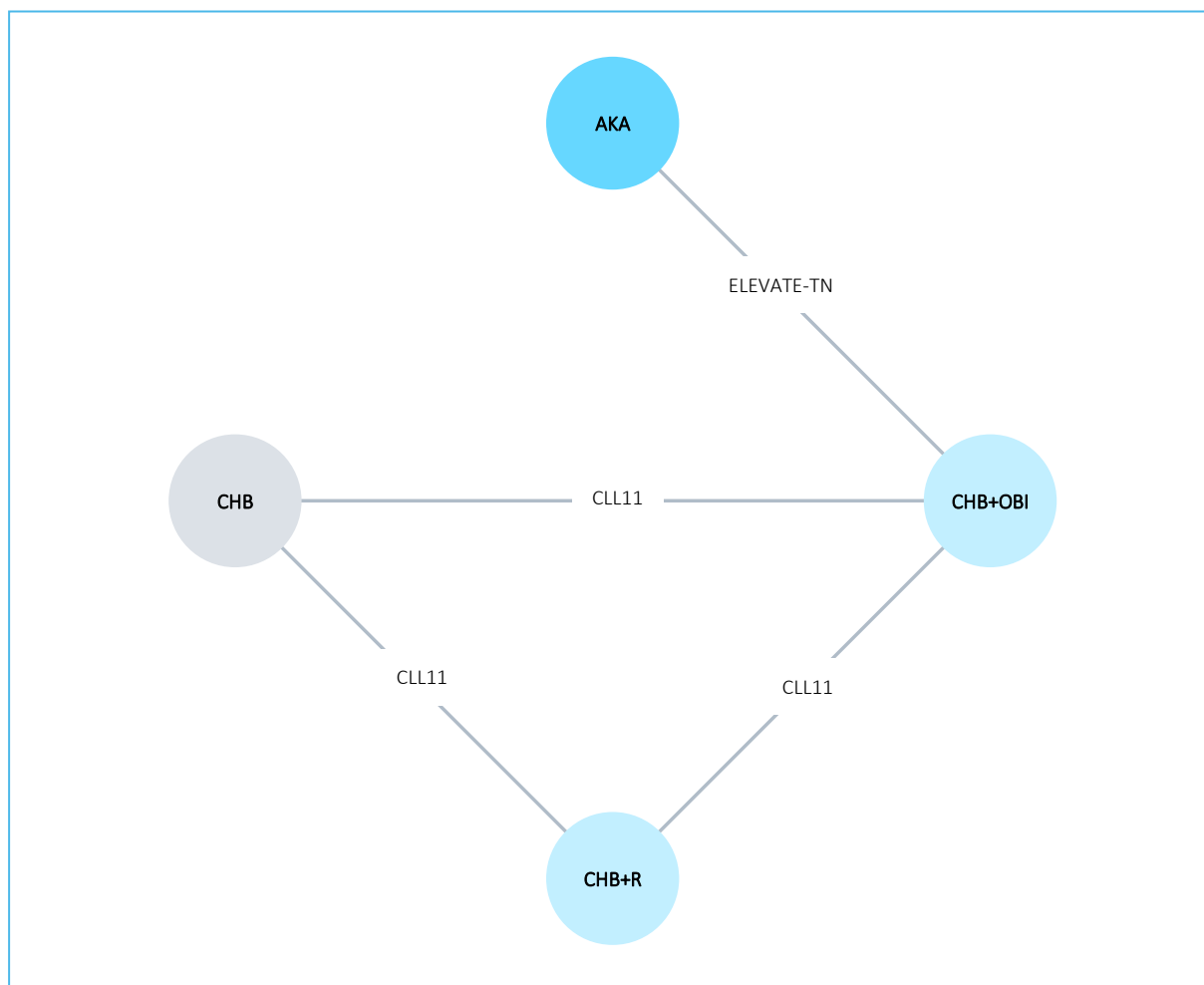
W ocenie bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wykorzystano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych lub odnalezionych abstraktów doniesień konferencyjnych do uwzględnionych prób. W przypadku braku danych dotyczących analizowanych punktów końcowych w wymienionych źródłach weryfikowano, czy dane te były dostępne w bazie *clinicaltrials.gov*. Ostatecznie, porównanie z przynajmniej 1 komparatorem (poza porównaniem z CHB+OBI, bezpośrednio ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN*) udało się wykonać dla oceny ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia: neutropenii, trombocytopenii oraz zakażeń.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 6.5.1 Jakiegokolwiek AEs

Uwzględnione badania (*ELEVATE-TN*, *CLL11*) pozwoliły na wykonanie analizy częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, populacja ogólna.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ELEVATE-TN	Sharman 2020	AKA	CHB+OBI	170	179	95,0%	167	169	98,8%
CLL11	Goede 2014	CHB+OBI	CHB	227	241	94,2%	96	116	82,8%
CLL11	Goede 2014	CHB+R	CHB	205	225	91,1%	96	116	82,8%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco wyższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*) jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

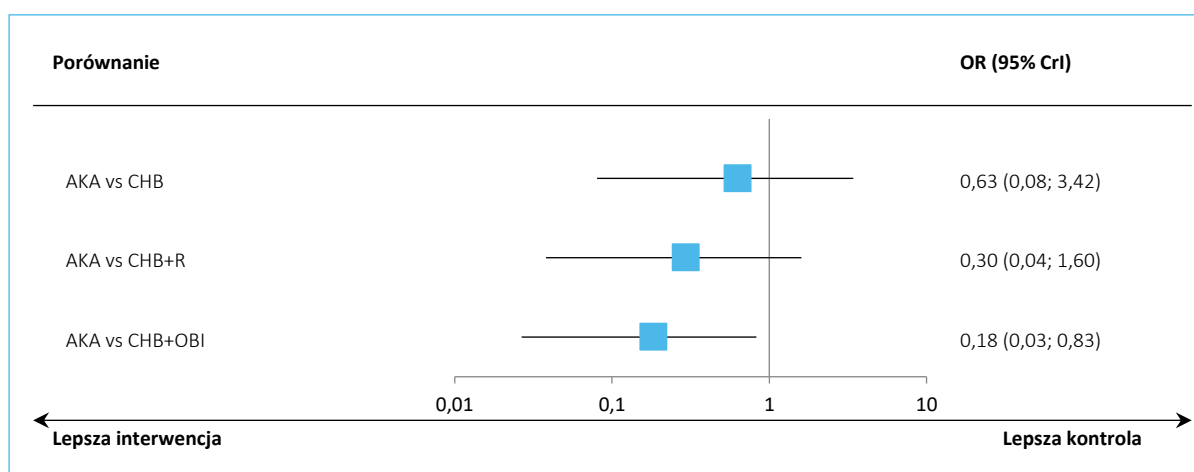
Tabela 96. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 30,522	Model random DIC = 30,514
AKA vs CHB	0,63 (0,08; 3,42)	0,61 (0,02; 13,41)
AKA vs CHB+R	0,30 (0,04; 1,60)	0,29 (0,01; 6,39)
AKA vs CHB+OBI	<b>0,18 (0,03; 0,83)</b>	0,18 (0,01; 1,94)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia CHB+OBI, OR: 0,18 (95% CrI: 0,03; 0,83). W przypadku porównania AKA vs CHB+R nie odnotowano znamienych różnic, OR = 0,30 (95% CrI: 0,04; 1,60).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 49. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna.



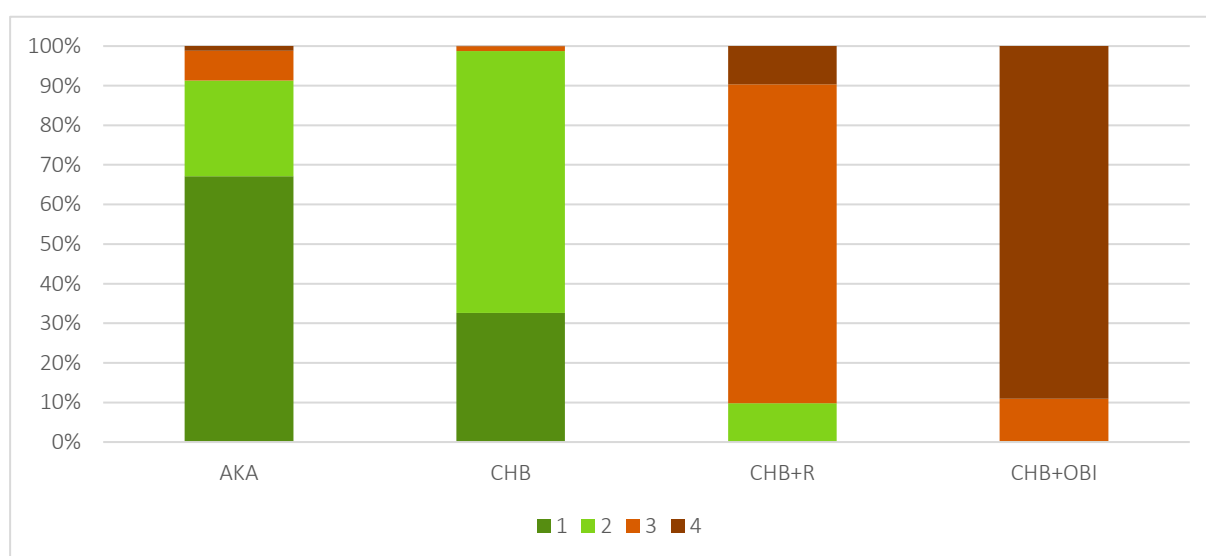
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem bezpieczeństwa. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 97. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	SUCRA
AKA	67,1%	24,2%	7,5%	1,2%	85,8%
CHB	32,6%	66,1%	1,2%	0,0%	77,1%
CHB+R	0,3%	9,5%	80,5%	9,7%	33,5%
CHB+OBI	0,0%	0,1%	10,8%	89,1%	3,7%

Prawdopodobieństwo uznania akalabrutynibu za najbezpieczniejszy lek wśród ocenianych wynosiło 67,1%, natomiast wartość wskaźnika SUCRA wynosiła 85,8%.

Wykres 50. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna.



## 6.5.2 SAEs

Uwzględnienie w sieci badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL11* umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego AKA vs CHB+R oceniającego ryzyko występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń w populacji ogólnej. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej, natomiast w



tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania SAEs, populacja ogólna.

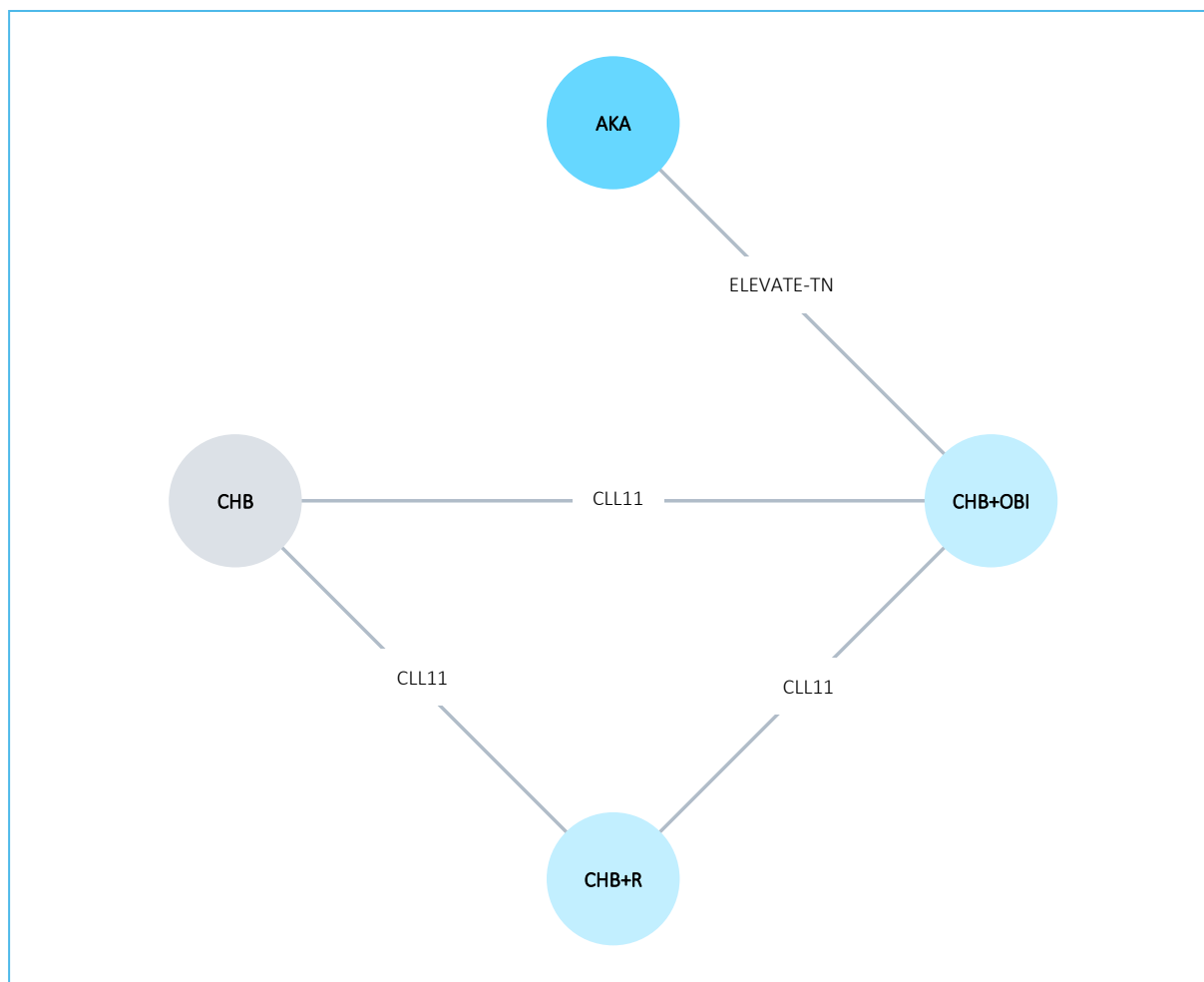


Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ELEVATE-TN	Sharman 2020	AKA	CHB+OBI	57	179	31,8%	37	169	21,9%
CLL11	Goede 2014	CHB+OBI	CHB	99	241	41,1%	44	116	37,9%
CLL11	Goede 2014	CHB+R	CHB	76	225	33,8%	44	116	37,9%

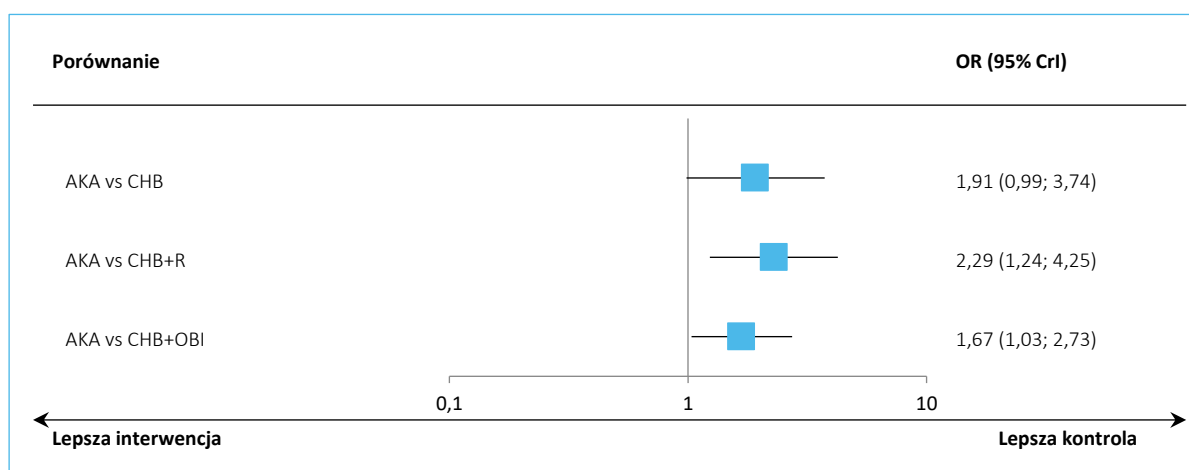
W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco wyższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 99. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 37,565	Model random DIC = 37,554
AKA vs CHB	1,91 (0,99; 3,74)	1,88 (0,28; 12,38)
AKA vs CHB+R	<b>2,29 (1,24; 4,25)</b>	2,28 (0,34; 14,88)
AKA vs CHB+OBI	<b>1,67 (1,03; 2,73)</b>	1,67 (0,44; 6,40)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na CLL wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia CHB+R: OR = 2,29 (95% CrI: 1,24; 4,25) a także skojarzenia CHB+OBI, OR = 1,67 (95% CrI: 1,03; 2,73). Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 52. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna.



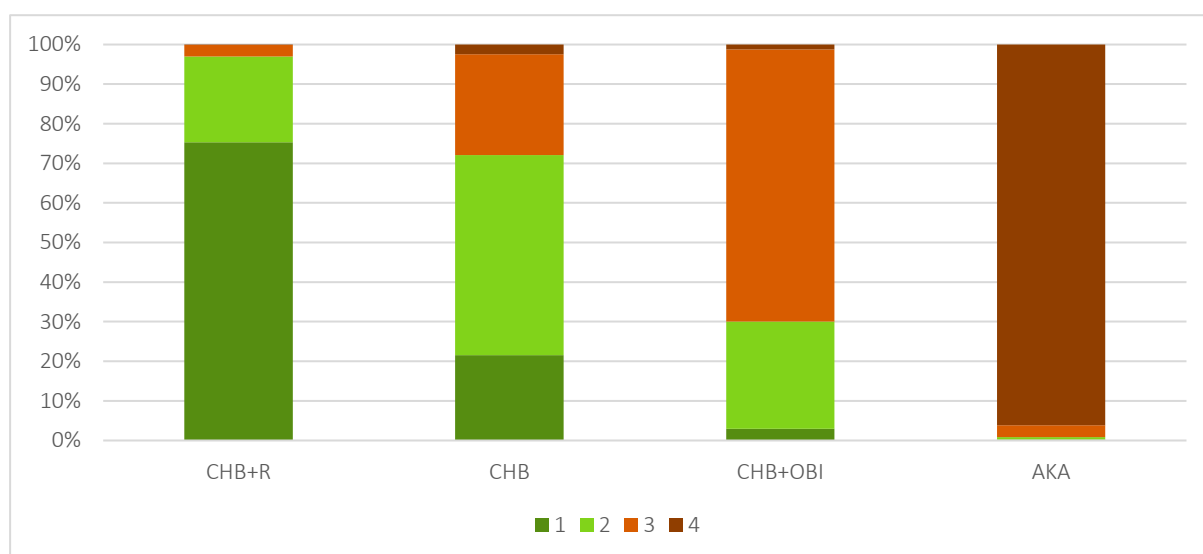
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem bezpieczeństwa) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji.

Tabela 100. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	SUCRA
CHB+R	75,3%	21,7%	2,9%	0,1%	90,7%
CHB	21,6%	50,5%	25,5%	2,5%	63,7%
CHB+OBI	2,9%	27,1%	68,7%	1,3%	43,9%
AKA	0,2%	0,7%	3,0%	96,1%	1,7%

W ocenie SAEs, najbardziej prawdopodobne okazało się uznanie akalabrutynibu za najgorszy z ocenianych leków – prawdopodobieństwo uzyskania ostatniej, 4 rangi wynosiło dla tego leku 96,1%. Parametr SUCRA wyniósł dla tej oceny 1,7%.

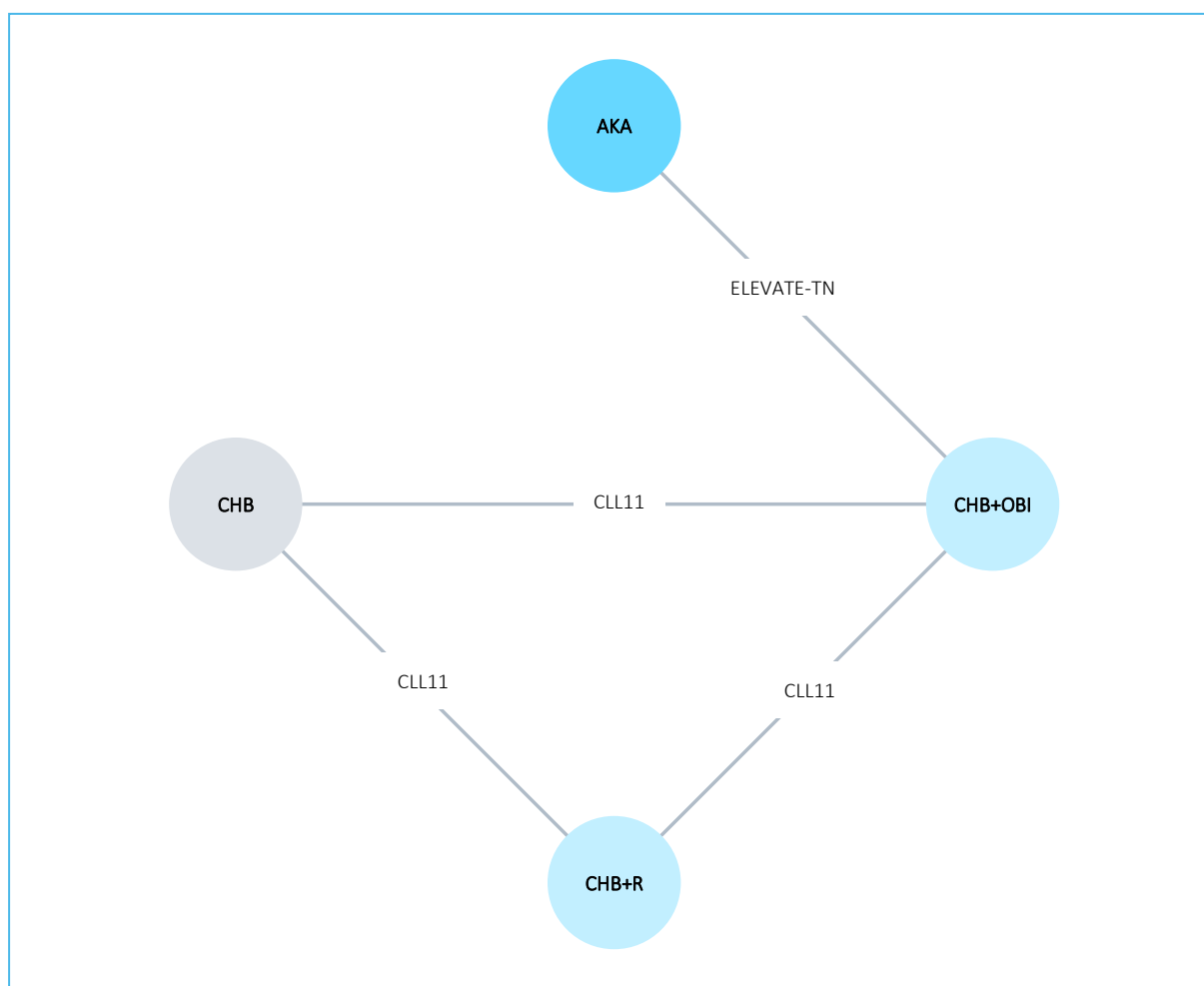
Wykres 53. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna.



### 6.5.3 Neutropenia $\geq 3$ stopnia

Uwzględnione badania (*ELEVATE-TN*, *CLL11*) pozwoliły na wykonanie analizy częstości neutropenii  $\geq 3$  stopnia w populacji ogólnej. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 54. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ELEVATE-TN	Sharman 2021	AKA	CHB+OBI	20	179	11,2%	70	169	41,4%
CLL11	Goede 2014	CHB+OBI	CHB	84	241	34,9%	18	116	15,5%
CLL11	Goede 2014	CHB+R	CHB	60	225	26,7%	18	116	15,5%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w

przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

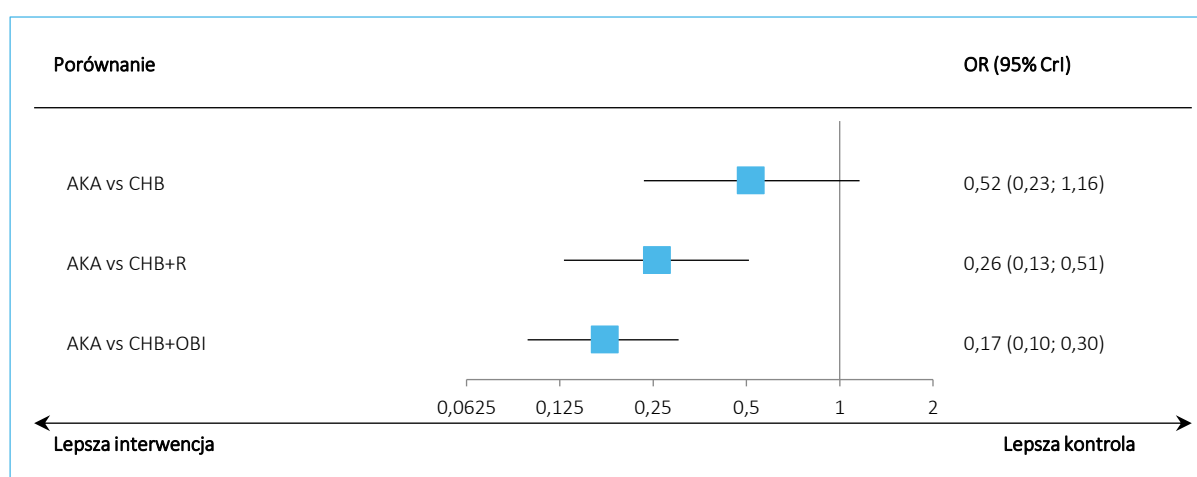
Tabela 102. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 36,329	Model random DIC = 36,402
AKA vs CHB	0,52 (0,23; 1,16)	0,51 (0,02; 11,89)
AKA vs CHB+R	<b>0,26 (0,13; 0,51)</b>	0,25 (0,01; 5,79)
AKA vs CHB+OBI	0,17 (0,10; 0,30)	0,17 (0,02; 1,61)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia CHB+OBI, OR = 0,17 (95% CrI: 0,10; 0,30) oraz w porównaniu ze skojarzeniem CHB+R, OR = 0,26 (95% CrI: 0,13; 0,51).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 55. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji.

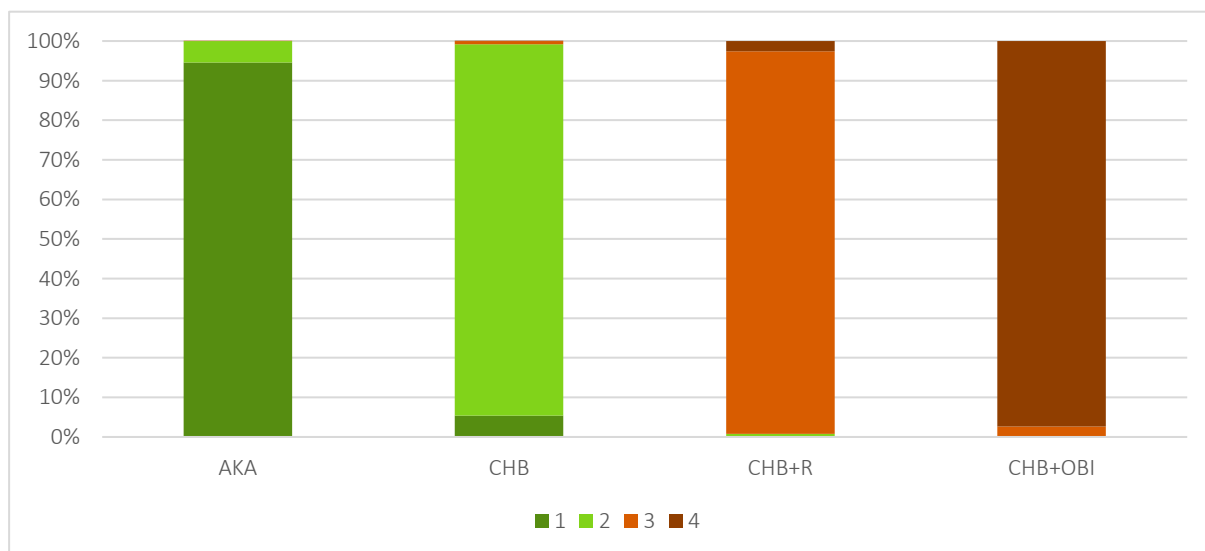
Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem bezpieczeństwa. Wyniki rankingu leków podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Tabela 103. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	SUCRA
AKA	94,6%	5,4%	0,0%	0,0%	98,2%
CHB	5,4%	93,8%	0,8%	0,0%	68,2%
CHB+R	0,0%	0,8%	96,6%	2,6%	32,7%
CHB+OBI	0,0%	0,0%	2,6%	97,4%	0,9%

Pod względem oceny ryzyka wystąpienia neutropenii  $\geq 3$  stopnia, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo uzyskania rangi nr 1 (najbezpieczniejszy lek spośród ocenianych): 94,6%. Parametr SUCRA dla tej oceny wynosił 98,2%.

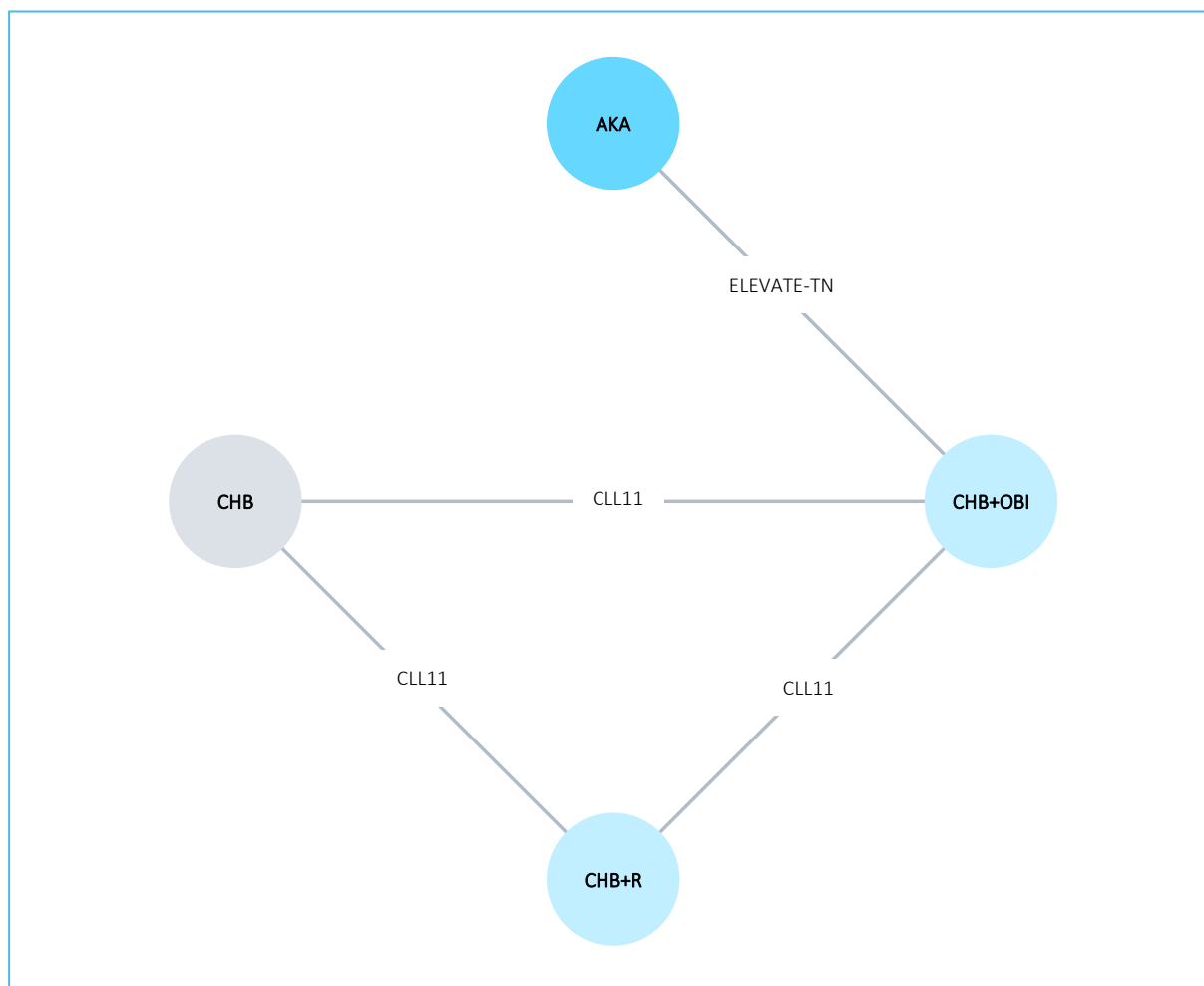
Wykres 56. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



#### 6.5.4 Trombocytopenia $\geq 3$ stopnia

Analiza pośrednia częstości występowania trombocytopenii o nasileniu  $\geq 3$  stopnia w populacji ogólnej możliwa była na podstawie danych z prób *ELEVATE-TN* i *CLL11*. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości trombocytonii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytonii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ELEVATE-TN</i>	<i>Sharman 2020</i>	AKA	CHB+OBI	5	179	2,8%	20	169	11,8%
<i>CLL11</i>	<i>Goede 2014</i>	CHB+OBI	CHB	27	241	11,2%	5	116	4,3%
<i>CLL11</i>	<i>Goede 2014</i>	CHB+R	CHB	8	225	3,6%	5	116	4,3%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w

przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

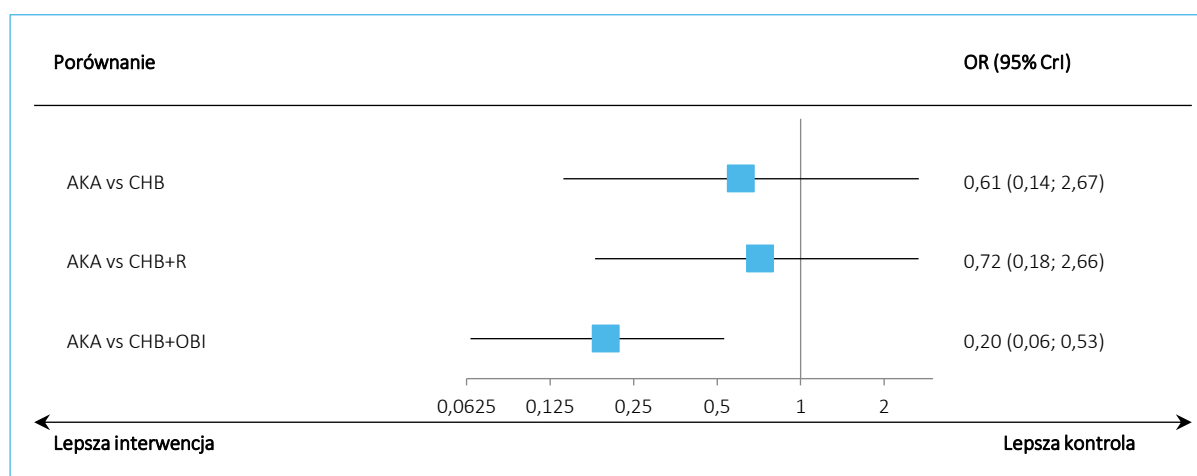
Tabela 105. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 30,601	Model random DIC = 30,602
AKA vs CHB	0,61 (0,14; 2,67)	0,60 (0,03; 12,45)
AKA vs CHB+R	0,72 (0,18; 2,66)	0,71 (0,04; 14,13)
AKA vs CHB+OBI	<b>0,20 (0,06; 0,53)</b>	0,20 (0,02; 1,70)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia CHB+OBI, OR = 0,20 (95% CrI: 0,06; 0,53). W porównaniu z CHB+R, obserwowano liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego AE u pacjentów otrzymujących akalabrutynib, jednak efekt ten nie był znamieny statystycznie: OR = 0,72 (95% CrI: 0,18; 2,66).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 58. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.





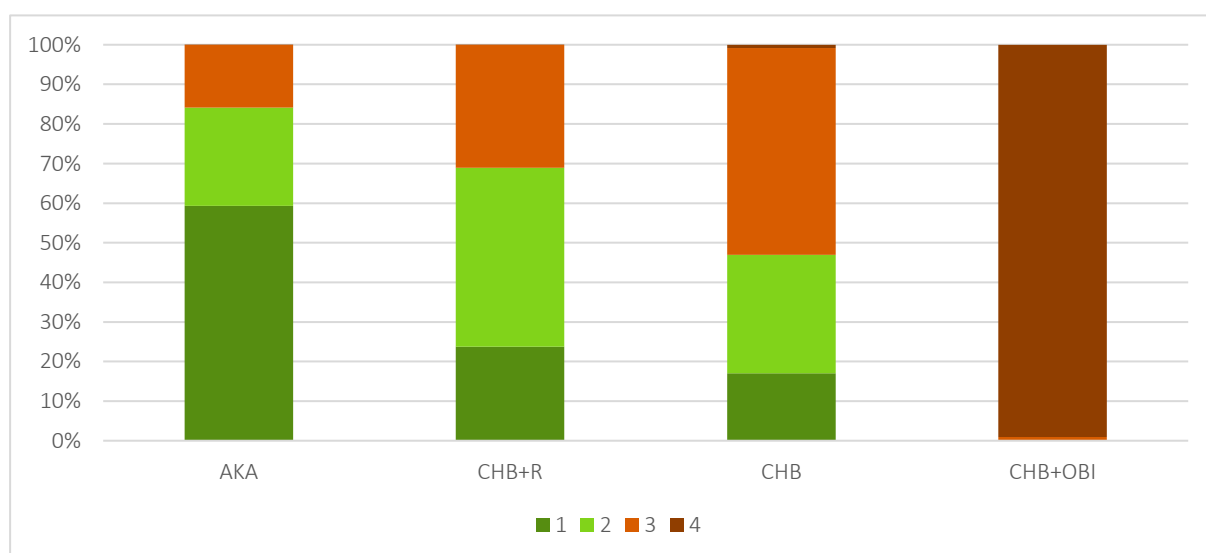
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem bezpieczeństwa. Wyniki rankingu leków podsumowano również na wykresie poniżej.

Tabela 106. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	SUCRA
AKA	59,3%	24,9%	15,8%	0,0%	81,1%
CHB+R	23,7%	45,2%	31,1%	0,1%	64,2%
CHB	17,0%	29,9%	52,2%	0,9%	54,4%
CHB+OBI	0,0%	0,0%	0,9%	99,1%	0,3%

Prawdopodobieństwo uznania akalabrutynibu za najbezpieczniejszy lek pod względem ryzyka wywołania trombocytopenii wynosiło około 59%, a wskaźnik SUCRA dla tego leku wyniósł 81,1%.

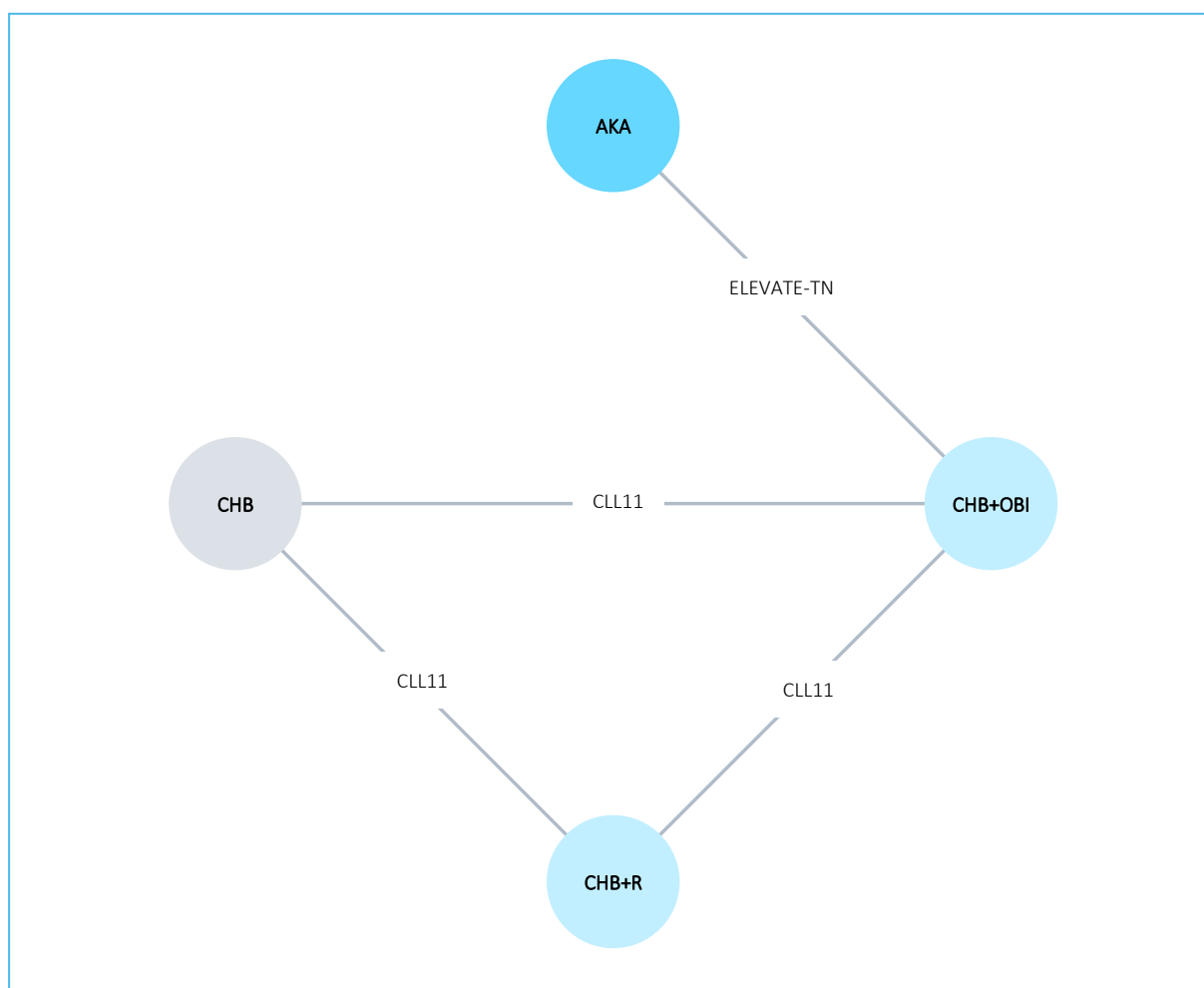
Wykres 59. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



### 6.5.5 Zakażenia $\geq 3$ stopnia

Uwzględnione badania (*ELEVATE-TN*, *CLL11*) pozwoliły na wykonanie analizy częstości zakażeń  $\geq 3$  stopnia w populacji ogólnej. Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 60. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ELEVATE-TN	Sharman 2021	AKA	CHB+OBI	29	179	16,2%	14	169	8,3%
CLL11	Goede 2014	CHB+OBI	CHB	27	241	11,2%	16	116	13,8%
CLL11	Goede 2014	CHB+R	CHB	30	225	13,3%	16	116	13,8%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż w modelu efektów losowych (*random*) obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu, pomimo nieco niższej wartości parametru DIC. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

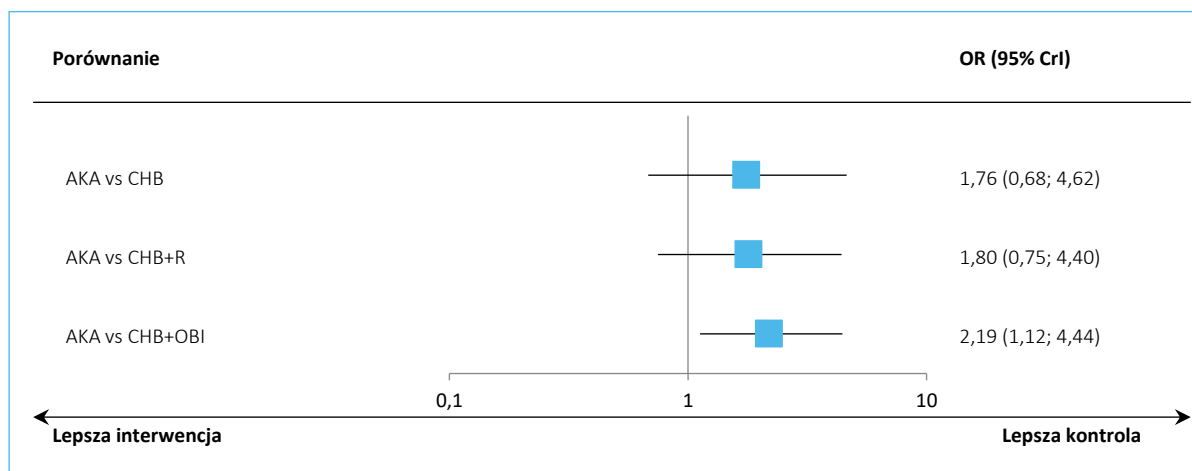
Tabela 108. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 34,082</u>	DIC = 34,052
AKA vs CHB	1,76 (0,68; 4,62)	1,73 (0,24; 12,63)
AKA vs CHB+R	1,80 (0,75; 4,40)	1,78 (0,26; 12,50)
AKA vs CHB+OBI	<b>2,19 (1,12; 4,44)</b>	2,18 (0,54; 8,91)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na CLL wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia CHB+OBI, OR = 2,19 (95% CrI: 1,12; 4,44). Dla porównania AKA vs CHB+R nie odnotowano znamienych różnic, OR = 1,80 (95% CrI: 0,75; 4,40).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 61. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



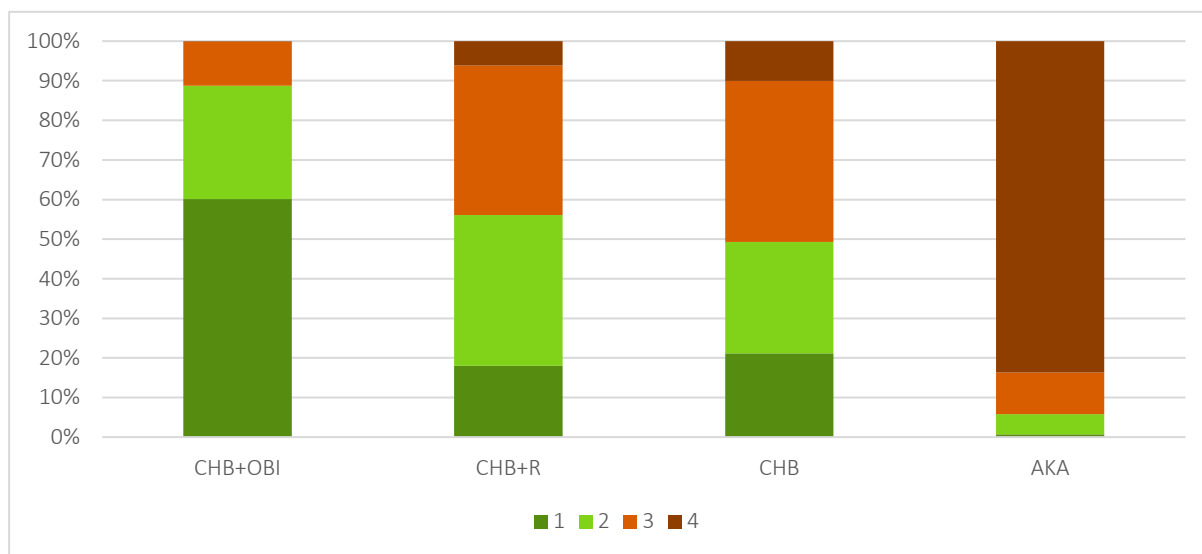
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem bezpieczeństwa, a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 109. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.

Lek/ranga leku	1	2	3	4	SUCRA
CHB+OBI	60,2%	28,6%	11,1%	0,1%	82,9%
CHB+R	18,0%	38,1%	37,8%	6,1%	56,0%
CHB	21,1%	28,2%	40,7%	10,1%	53,5%
AKA	0,7%	5,1%	10,5%	83,7%	7,6%

W przypadku oceny zakażeń w stopniu nasilenia 3 lub więcej, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo otrzymania 4 rangi (83,7%) spośród 4 ocenianych leków. Parametr SUCRA w tej ocenie wynosił dla akalabrutynibu jedynie 7,6%.

Wykres 62. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia, populacja ogólna.



## 7 Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie ELEVATE-RR

### 7.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją *ELEVATE-RR*, opisane w doniesieniach konferencyjnych *Hillmen 2021*, *Byrd 2021*. Ponadto w opisie metodyki próby wykorzystano informacje zawarte na portalu *clinicaltrials.gov*. Badanie *ELEVATE-RR* było randomizowanym, badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, porównującym skuteczność monoterapii akalabrutynibem [AKA] z ibrutynibem [IBR] u wcześniej leczonych chorych na przewlekłą białaczką limfocytową, z obecnością delekcji 17p lub 11q.

Próba *ELEVATE-RR* prowadzona była w 132 ośrodkach w 15 krajów, w tym 9 ośrodkach z Polski. Finansowała je firma Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca. Szczegóły dotyczące metodyki badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 110. Charakterystyka metodyki badania *ELEVATE-RR*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ELEVATE-RR</i> ( <i>Hillmen 2021</i> , <i>Byrd 2021</i> ; NCT02477696)	<i>non-inferiority</i> <sup>1</sup>	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	40,9 mies. (zakres: 0,0- 59,1)	Nie	Analiza skuteczności: AKA vs IBR: 268 vs 265 Analiza bezpieczeństwa: AKA vs IBR: 265 vs 264	Analiza skuteczności: populacja ITT Analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku	132 ośrodki z 15 krajów (w tym 9 z Polski) <sup>2</sup>	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)

1 w zakresie głównego punktu końcowego (PFS), ocena *superiority* dodatkowych punktów końcowych następowała w kolejności hierarchicznej;

2 dane dostępne w bazie *clinicaltrials.gov* (data ostatniego dostępu: 28.06.2021 r.).

W opublikowanych źródłach danych nie przedstawiono informacji na temat formalnego oszacowania wielkości próby. W badaniu randomizacji w stosunku 1:1 poddano 533 chorych (268 w grupie leczonej akalabrutynibem i 265 leczonej terapią IBR). W czasie randomizacji stosowano stratyfikację z uwagi na: status del17p, ECOG (2 vs.  $\leq 1$ ), liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs.  $\geq 4$ ). Wszyscy chorzy poddani randomizacji stanowili populację ITT, w której oceniano skuteczność leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (265 vs 264 chorych,

odpowiednio AKA vs IBR; w tym n=1 chory przydzielony do grupy IBR, który był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA).

W badaniu *ELEVATE-RR* testowano hipotezę równoważności (*superiority*) terapii akalabrutynibem, podawanym w leczeniu odpornej/nawrotowej CLL nad terapią ibrutynibem dla głównego punktu końcowego analizy, tj. przeżycia wolnego od progresji. Punkt ten analizowano w populacji ogólnej, a ocenę prowadzono centralnie, przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję (IRC, z ang. *independent review committee*). W przypadku dodatkowych punktów końcowych testowano hipotezę *superiority*. Ocena ta odbywała się w sposób hierarchiczny, w kolejności: 1) częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, 2) częstość występowania zakażeń wymagających leczenia  $\geq 3$  stopnia nasilenia, 3) częstość występowania transformacji Richtera, 4) przeżycie całkowite (OS). W przypadku braku spełnienia kryterium *superiority* dla jednego z punktów końcowych zaprzestawano ocenę kolejnych.

W ramach opublikowanych doniesień konferencyjnych przedstawiono wyniki analizy wykonanej z datą odcięcia danych 14 września 2020 r. – mediana okresu obserwacji wyniosła 40,9 miesięcy (zakres: 0,0-59,1).

Przebieg pacjentów w ramach badania *ELEVATE-RR* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 111. Przebieg pacjentów w badaniu *ELEVATE-RR*.

Status	AKA, n (%)	IBR, n (%)
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania	533	
Randomizacja	533	
	268 (100%)	265 (100%)
Populacja ITT (ocena skuteczności)	268 (100%)	265 (100%)
Pacjenci otrzymujące leczenie (populacja bezpieczeństwa)	265 (98,9%) <sup>1</sup>	264 (99,6%) <sup>1</sup>
Ogółem	141 (52,6%)	155 (58,5%)
Zakończenie leczenia		
Z powodu progresji choroby	82 (30,6%)	68 (25,7%)
Z powodu AEs	40 (14,9%)	59 (22,3%)
Wycofanie zgody	7 (2,6%)	7 (2,6%)
Zgon	5 (1,9%)	6 (2,3%)
Decyzja badacza	5 (1,9%)	5 (1,9%)

<sup>1</sup> w tym n=1 chory przydzielony do grupy IBR, który był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA;

<sup>2</sup> AKA: zmiana miejsca zamieszkania [n=1], rozpoczęcie leczenia IBR z jednoczesnym pozostaniem w obserwacji [n=1]; IBR: brak *compliance* [n=2], wycofanie zgody na udział [n=1], odmowa leczenia [n=1], zmiana miejsca zamieszkania [n=2], decyzja monitora medycznego [n=2],

przedwczesne zakończenie z uwagi na rozwój kolejnego nowotworu [n=1], progresja choroby w ocenie IRC i monitora medycznego/sponsor, niepotwierdzona przez badacza skutkująca kontynuacją leczenia poza badaniem i pozostaniem w obserwacji [n=1].

Skryningowi poddano 533 pacjentów, spośród których wszyscy zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej akalabrutynib AKA (n = 268) oraz do grupy otrzymującej IBR (n = 265). Przedwcześnie terapię przerwało 52,6% pacjentów w grupie AKA i 58,5% chorych w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były progresja choroby (30,6% vs 25,7%) oraz AEs (14,9% vs 22,3%). W momencie odcięcia danych mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) w grupie AKA vs. 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) w grupie IBR.

W próbie *ELEVATE-RR* opisano elementy charakterystyki chorych, które uwzględniono w ramach stratyfikacji pacjentów podczas randomizacji: obecność delekcji 17p, a także stan sprawność wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii CLL. Czynniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 112 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla opornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

Badanie	aberracje chromosomowe	ECOG	liczba wcześniejszych linii terapii
<i>ELEVATE-RR</i>	+ obecność vs brak del(17p)	+ 0-1 vs 2	+ 1-3 vs ≥ 4

Jakość badania *ELEVATE-RR* oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badanie uzyskało 3 na 5 punktów – z uwagi brak zaślepienia odjęto 2 punkty. Dla badania *ELEVATE-RR* nie ma jeszcze publikacji pełnotekstowej, a w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych nie opisano procedury alokacji pacjentów, jednak ze względu na poprawny opis randomizacji, odpowiednie zbalansowanie charakterystyki chorych oraz wielośrodkowy międzynarodowy typ badania zdecydowano o braku obniżenia oceny. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz AEs ogółem w ocenie bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 113. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-RR* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS (IRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

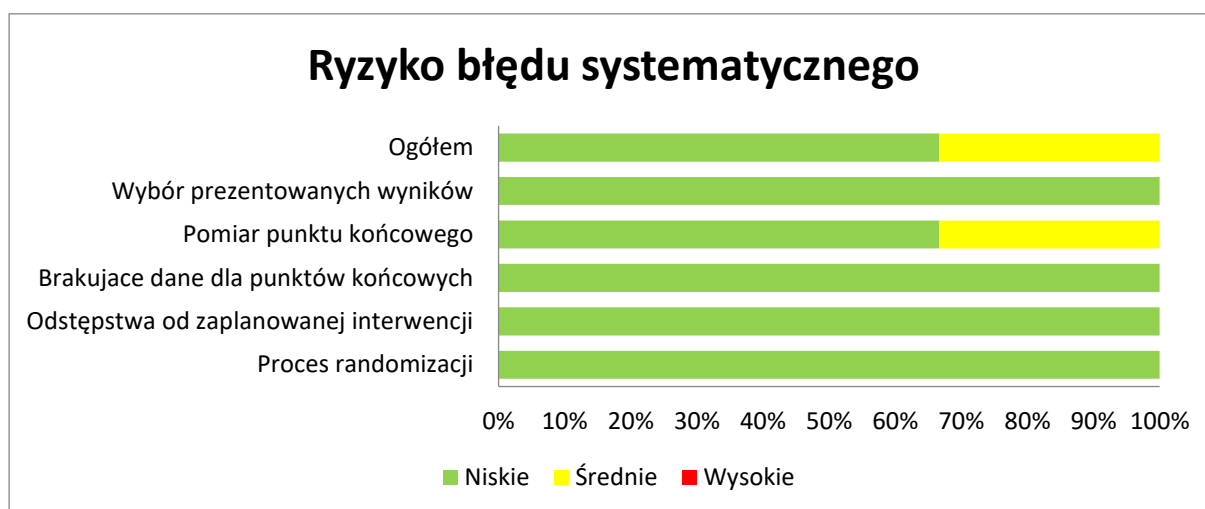


Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1, wykorzystując stratyfikację z uwagi na status delekcji 17p, stopień sprawności wg ECOG oraz liczbę linii wcześniejszych terapii. Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej jedną dawkę leku i populacja ta obejmowała 99% całej populacji badania. Badanie było prowadzone bez zaślepienia, ale oceny głównego punktu końcowego w postaci PFS dokonywała niezależna, zaślepiona komisja, natomiast ocena OS jest obiektywna – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie tych punktów końcowych uznano za niskie. Natomiast za średnie uznano ryzyko podczas oceny bezpieczeństwa, gdyż wiedza o konkretnej terapii mogła wpłynąć na taką analizę. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Należy tu jednak podkreślić, że badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, więc ocena RoB dotyczy tylko ocenianych punktów końcowych (OS, PFS, bezpieczeństwo), w zakresie innych istnieje ryzyko błędu systematycznego.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 63. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-RR* dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2.



## 7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączono dorosłych pacjentów o co najmniej dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2) ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia wg wytycznych iwCLL z 2008 r., z potwierdzoną obecnością delekcji 17p lub 11q, poddanych wcześniej  $\geq 1$  terapii CLL. Oprócz powyższych, kryteria włączenia obejmowały także wartości parametrów laboratoryjnych, określające zachowanie prawidłowej funkcji szpiku kostnego.

W dostępnych materiałach nie odnaleziono informacji na temat wymagań dotyczących rodzaju wcześniej stosowanego leczenia, jednak wiadomo, że z badania wykluczano chorych leczonych wcześniej ibrutynibem lub inhibitorem BCR lub inhibitor BCL-2 lub przeciwciałem skoniugowanym z radioterapią lub toksyną; pacjentów stosujących leczenie (chemioterapię, radioterapię wiązką zewnętrzną, przeciwciała przeciwnowotworowe lub lek eksperymentalny) w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianych leków; chorych u których zachodziła konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A lub leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K oraz pacjentów podanych uprzednio alogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepowi autologicznemu.

Wykluczano chorych z istotną chorobą sercowo-naczyniową, przebyłym udarem lub krwotokiem śródczaszkowym (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją). Kryteria wykluczenia obejmowały ponadto rozpoznanie innych schorzeń hematologicznych: chłoniaka lub białaczki z zajęciem OUN, białaczki

prolimfocytowej lub zespołu Richtera w wywiadzie (lub jego podejrzenie, niekontrolowaną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub idiopatyczną plamicą małopłytkową czy szką krwotoczną w wywiadzie. Wykluczano również chorych ze schorzeniami współistniejącymi tj. poważna choroba sercowo-naczyniowa czy przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy. Przeciwwskazaniem do uczestnictwa w badaniu było również zakażenie wirusem HIV w wywiadzie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do badania *ELEVATE-RR*.

Tabela 114. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania *ELEVATE-RR*.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL);</li> <li>▪ Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> z kryteriów iwCLL 2008 dot. rozpoczęcia leczenia;</li> <li>▪ Obecność <math>\geq 1</math> z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne;</li> <li>○ Obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Poważna choroba sercowo-naczyniowa w ciągu 6 miesięcy od skryningu<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Szki krwotoczne w wywiadzie<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie<sup>1</sup>;</li> </ul>
Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Otrzymanie <math>\geq 1</math> wcześniejszej terapii CLL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza ekspozycja na ibrutynib lub inhibitor BCR lub inhibitor BCL-2;</li> <li>▪ Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałem skoniugowanym z radioterapią lub toksyną<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Podawanie lub konieczność podania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Wcześniejszy alogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep autologiczny<sup>1</sup>;</li> <li>▪ Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku<sup>1</sup>;</li> </ul>
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> </ul>	–

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>▪ Spełnienie następujących warunków dot. parametrów laboratoryjnych<sup>1</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq</math> 750 komórek/<math>\mu</math>l lub <math>\geq</math> 500 komórek/<math>\mu</math>l u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i niezależne od podawania czynnika wzrostu na 7 dni przed oceną;</li> <li>○ Liczba płytek krwi <math>\geq</math> 30 000 komórek/<math>\mu</math>l bez wspomaganie transfuzją 7 dni przed oceną. Osoby z małopłytkowością zależną od transfuzji były wykluczone z badania;</li> <li>○ AST/SGOT i ALT/SGPT w surowicy <math>\leq</math> 3,0 <math>\times</math> GGN;</li> <li>○ Bilirubina całkowita <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN;</li> <li>○ Klirens kreatyniny <math>\geq</math> 30 ml/min.</li> </ul> </li> </ul>	

1 dane dostępne w bazie *clinicaltrials.gov* (data ostatniego dostępu: 28.06.2021 r.).

## 7.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-RR*.

Tabela 115. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 268	IBR, N = 265
<b>Wiek [lata]</b>		
Mediana (zakres)	66 (41-89)	65 (28-88)
Chorzy $\geq$ 75 lat, n (%)	44 (16,4)	43 (16,2)
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>		
Mężczyźni	185 (69,0)	194 (73,2)
<b>Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)</b>		
0-1	247 (92,2)	243 (91,7)
2	20 (7,5)	22 (8,3)
<b>Skala Rai (wartości 3 albo 4), n (%)</b>		
Wartość 3 lub 4	131 (48,9)	134 (50,6)
<b>Masywna zmiana nowotworowa <math>\geq</math> 5cm, n (%)</b>		
$\geq$ 5 cm, n (%)	128 (47,8)	136 (51,3)
<b>Podgrupa cytogenetyczna, n (%)</b>		
Obecność delecji 17p	121 (45,1)	120 (45,3)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 268	IBR, N = 265
Obecność delekcji 11q	167 (62,3)	175 (66,0)
Obecność mutacji <i>TP53</i>	100 (37,3)	112 (42,3)
Niezmutowany <i>IGHV</i>	220 (82,1)	237 (89,4)
Kariotyp złożony <sup>1</sup>	124 (46,3)	125 (47,2)
<b>Liczba poprzednich terapii, n (%)</b>		
1-3	234 (87,3)	237 (89,4)
≥ 4	33 (12,3)	28 (10,6)
Mediana (zakres)	2 (1-9)	2 (1-12)

<sup>1</sup> chorzy z ≥ 3 nieprawidłowościami.

W analizowanym badaniu uwzględniono 268 chorych w ramieniu AKA i 265 chorych w ramieniu IBR. W grupie AKA median wieku pacjentów wynosiła 66 lat, natomiast w grupie kontrolnej 65 lat. Większość chorych w analizowanych próbach stanowili mężczyźni, odpowiednio 69,0% w grupie AKA i 73,2% w grupie IBR. Prawie wszystkich chorych (około 91%) cechował bardzo dobry stan sprawności (0-1 wg ECOG). Masywną zmianę nowotworową ≥ 5 cm odnotowano łącznie u połowy uczestników badania, podobnie jak ocenę 3 lub 4 skali Rai.

Biorąc pod uwagę podgrupę cytogenetyczną u 85,7% włączonych do badania potwierdzono niezmutowany status genu *IGHV*, u 64,1% biorących udział w próbie stwierdzono delekcję 11q, u 45,2% delekcję 17p, a u 39,8% mutację *TP53*. Świadczy to o istotnym obciążeniu pacjentów biorących udział w próbie niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.

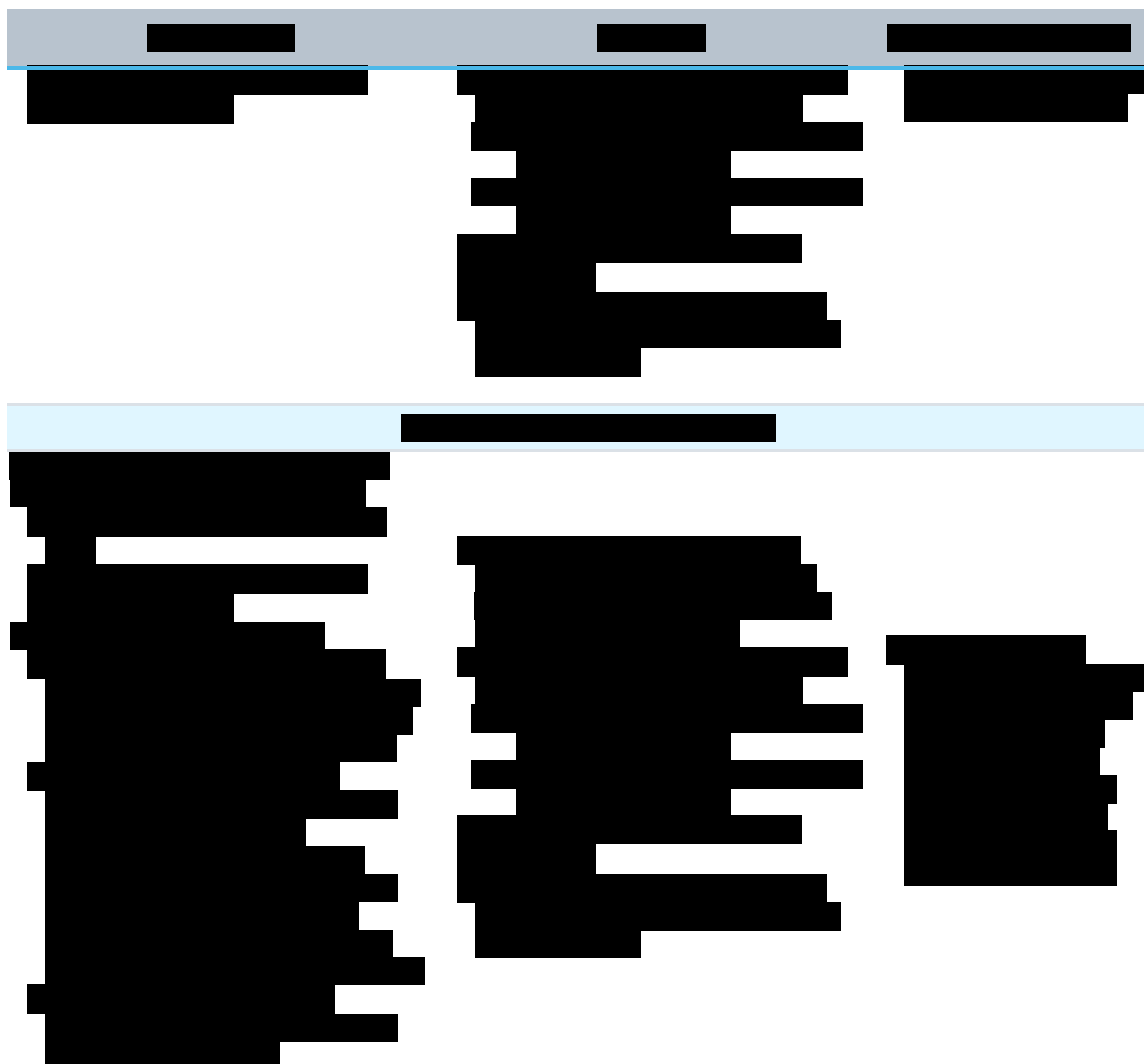
W obu ramionach mediana wcześniejszych terapii wynosiła 2, przy czym większość chorych stosowała 1-3 wcześniejszych terapii.

### 7.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

[Redacted text]

Tabela 116.

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



### 7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *ELEVATE-RR* pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib oraz ibrutynib.

Akalabrutynib podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce 100 mg do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W drugim ramieniu badania podawano ibrutynib w formie doustnej raz dziennie w dawce 420 mg do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

W dostępnych źródłach danych nie opisano modyfikacji leczenia ani dopuszczalnego leczenia dodatkowego. Dostępne informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 117. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *ELEAVTE-RR*.

	AKA	IBR
Schemat leczenia	<b>Akalabrutynib</b> podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	<b>Ibrutynib</b> podawany doustnie 420 mg jeden raz do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
Możliwość modyfikacji leczenia	–	–
Leczenie dodatkowe	–	–

## 7.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *ELEVATE-RR* głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC. Dodatkowe punkty końcowe, analizowane w kolejności hierarchicznej to: częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, częstość występowania zakażeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia wymagających leczenia, częstość występowania transformacji Richtera oraz przeżycie całkowite (OS). Prezentację wyników przedstawiono zgodnie z zaplanowaną oceną hierarchiczną.

W poniższych rozdziałach podano informacje z abstraktów i prezentacji doniesień konferencyjnych, pochodzące z okresu obserwacji o długości mediana 40,9 miesiący (zakres: 0,0-59,1) (data odcięcia danych 14 września 2020 r.).

### 7.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analizę końcową przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *ELEVATE-RR* planowano wykonać po wystąpieniu około 250 zdarzeń progresji. W ocenie PFS zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs.  $\geq 4$ ). Za granicę istotności przyjęto wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym  $HR < 1,429$ .

Analizę punktu końcowego PFS w ocenie niezależnej komisji wykonano dla grup AKA vs IBR w populacji ogólnej badania. [REDACTED]

[REDACTED] Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 118. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA			IBR			HR (95% CI); p
	N	n (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
<b>Populacja ogólna</b>							
PFS	268	143 (53,4%)	38,4 (95% CI: 33,0; 38,6)	265	136 (51,3%)	38,4 (95% CI: 33,0; 41,6)	1,00 (95% CI: 0,79; 1,27)



Punkt końcowy	AKA		Mediana PFS (95% CI) [mies.]	IBR		Mediana PFS (95% CI) [mies.]	HR (95% CI); p
	N	n (%)		N	n (%)		

\* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 38,6), natomiast w grupie IBR – 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 41,6). Wykazano spełnienie kryterium *non-inferiority* w zakresie opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu dla monoterapii akalabrutynibem w odniesieniu do terapii ibrutynibem, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27).

#### 7.4.2 Migotanie/trzepotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia

Pierwszym z ocenianych dodatkowych punktów końcowych była częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia. Przedstawiono również dane dotyczące częstości tego zdarzenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie oraz częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków prowadzącego do przerwania leczenia. Opublikowano wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 119. Ocena częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
	O dowolnym stopniu nasilenia			

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
	25/266 (9,4%)	42/263 (16,0%)	<b>0,59 (0,37; 0,94)</b> p = 0,0254	<b>-0,07 (-0,12;-0,01)</b> NNT = 16 (9; 109) p = 0,0226
<b>O dowolnym stopniu nasilenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie</b>				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	15/243 (6,2%)	37/249 (14,9%)	<b>0,42 (0,23; 0,74)</b> p = 0,0027	<b>-0,09 (-0,14;-0,03)</b> NNT = 12 (8; 31) p = 0,0015
<b>O dowolnym stopniu nasilenia prowadzące do przerwania leczenia</b>				
	0/266 (0,0%)	7/263 (16,7%)	0,07 (0,00; 1,15) p = 0,0622	<b>-0,03 (-0,05;-0,01)</b> p = 0,0117

Oceniane zdarzenie wystąpiło u 9,4% chorych z grupy AKA i 16,0% chorych z grupy IBR, odpowiednio 0,366 zdarzeń/100 osobomiesięcy vs 0,721 zdarzeń/100 osobomiesięcy.

Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia była istotnie statystycznie niższa w trakcie AKA vs IBR, -6,6% (95% CI: -12,2; -0,9), p = 0,02. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znamienne niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,59 (95% CI: 0,37; 0,94), NNT = 16 (95% CI: 9; 109), p = 0,0254.

Podobnie, ryzyko wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie było znamienne niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74), NNT = 12 (95% CI: 8; 31), p = 0,0027.

W grupie AKA nie odnotowano przypadków migotania/trzepotania przedsionków prowadzącego do przerwania leczenia, podczas gdy terapia IBR wiązała się z wystąpieniem tego zdarzenia u 16,7% pacjentów. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

### 7.4.3 Zakażenia o nasileniu $\geq 3$ stopnia

Kolejnym z analizowanych dodatkowych punktów końcowych była częstość występowania zakażeń o nasileniu  $\geq 3$  stopnia. Opublikowano wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 120. Ocena częstości występowania zakażeń o nasileniu  $\geq 3$  stopnia; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Zakażenia o nasileniu $\geq 3$ stopnia	82/268 (30,8%)	79/265 (30,0%)	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,8434* p = 0,8777	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8434*

Zakażenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia wystąpiły u 30,8% chorych z grupy AKA i 30,0% chorych z grupy IBR. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było porównywalne w ramieniu interwencji i kontroli.

#### 7.4.4 Transformacja Richtera

W opublikowanych źródłach przedstawiono również wyniki oceny częstości występowania transformacji Richtera, które podsumowano poniżej.

Tabela 121. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Transformacja Richtera	10/268 (3,8%)	13/265 (4,9%)	0,76 (0,34; 1,70) p = 0,5062	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5048

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania transformacji Richtera, RR = 0,76 (95% CI: 0,34; 1,70), p = 0,5062.

#### 7.4.5 Przeżycie całkowite (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego wśród pacjentów z badania *ELEVATE-RR*.

Tabela 122. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA		IBR		HR (95% CI), p
	n/N (%)	Mediana (95% CI)	n/N (%)	Mediana (95% CI)	
OS	63/268 (23,5%)	NO	73/265 (27,5%)	NO	0,82 (95% CI: 0,59; 1,15)

NO nie osiągnięto.

W momencie daty odcięcia danych 63 (23,5%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 73 chorych (27,5%) w grupie IBR zmarło. W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15), i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

## 7.5 Bezpieczeństwo

W doniesieniach konferencyjnych do badania *ELEVATE-RR* przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do jego zakończenia, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AEs o znaczeniu klinicznym oraz oddzielnie dla pojedynczych AEs. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR.

### 7.5.1 Ogólne kategorie darzenia niepożądane (AEs)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>o dowolnym stopniu nasilenia</b>				
Ogółem	260 (97,7%)	256 (97,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,7631	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7631
Ciężkie AEs	143 (53,8%)	154 (58,6%)	0,92 (0,79; 1,07) p = 0,2669	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2658
AEs prowadzące do zgonu <sup>1</sup>	17 (6,4%)	25 (9,5%)	0,67 (0,37; 1,22) p = 0,1888	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1849
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>				
Ogółem	183 (68,8%)	197 (74,9%)	0,93 (0,83; 1,03) p = 0,1577	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1561

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w tym zgony w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki; nie uwzględnia zgonów po rozpoczęciu kolejnego leczenia przeciwnowotworowego.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek AEs ogółem, zarówno o dowolnym stopniu nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia, jak również ciężkich AEs pomiędzy grupami AKA a IBR.

Podczas terapii AKA odnotowano AEs prowadzące do zgonu u 6,4% chorych w porównania do 9,5% chorych z grupy IBR, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 0,67 (95% CI: 0,37; 1,22), p = 0,1888.

### 7.5.2 AEs prowadzące do przerwania leczenia

Informacje na temat AEs prowadzących do przerwania leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 124. AEs prowadzące do przerwania leczenia; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
o dowolnym stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do przerwania leczenia	39 (14,7%)	56 (21,3%)	0,69 (0,47; 1,00) p = 0,0490	-0,07 (-0,13; 0,00) NNT = 16 (8; 924) p = 0,0463

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia była liczbowo niższa w grupie AKA vs IBR, odpowiednio 14,7% vs 21,3%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami były znamienne, RR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00), NNT = 16 (95% CI: 8; 924), p = 0,0490.

### 7.5.3 Poszczególne AEs

W doniesieniu konferencyjnym *Hillmen 2021* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych AEs dla zdarzeń występujących u co najmniej 15% pacjentów w jednej z grup. Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia. Informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
o dowolnym stopniu nasilenia				
biegunka	92 (34,6)	121 (46,0)	0,75 (0,61; 0,93) p = 0,0080	-0,11 (-0,20; -0,03) NNT = 9 (6; 33) p = 0,0070
ból głowy	92 (34,6)	53 (20,2)	1,72 (1,28; 2,30) p = 0,0003	0,14 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0002
kaszel	77 (28,9)	56 (21,3)	1,36 (1,01; 1,83) p = 0,0441	0,08 (0,00; 0,15) NNH = 14 (7; 341) p = 0,0415

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
infekcje dróg moczowych	71 (26,7)	65 (24,7)	1,08 (0,81; 1,44) p = 0,6031	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6028
neutropenia	56 (21,1)	65 (24,7)	0,85 (0,62; 1,17) p = 0,3169	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,3157
gorączka	62 (23,3)	50 (19,0)	1,23 (0,88; 1,71) p = 0,2280	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2256
ból stawów	42 (15,8)	60 (22,8)	<b>0,69 (0,49; 0,99)</b> p = 0,0425	<b>-0,07 (-0,14; 0,00)</b> NNT = 15 (8; 311) p = 0,0400
nadciśnienie tętnicze	23 (8,6)	60 (22,8)	<b>0,38 (0,24; 0,59)</b> p < 0,0001	<b>-0,14 (-0,20; -0,08)</b> NNT = 8 (5; 13) p < 0,0001
niedokrwistość	58 (21,8)	49 (18,6)	1,17 (0,83; 1,64) p = 0,3645	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3631
zmęczenie	54 (20,3)	44 (16,7)	1,21 (0,85; 1,74) p = 0,2919	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2898
nudności	47 (17,7)	49 (18,6)	0,95 (0,66; 1,36) p = 0,7741	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7741
urazy	31 (11,7)	48 (18,3)	<b>0,64 (0,42; 0,97)</b> p = 0,0355	<b>-0,07 (-0,13; -0,01)</b> NNT = 16 (8; 185) p = 0,0327
zapalenie płuc	47 (17,7)	43 (16,3)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,6865	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6863
migotanie przedsionków	24 (9,0)	41 (15,6)	<b>0,58 (0,36; 0,93)</b> p = 0,0238	<b>-0,07 (-0,12; -0,01)</b> NNT = 16 (9; 101) p = 0,0210
trombocytopenia	40 (15,0)	35 (13,3)	1,13 (0,74; 1,72) p = 0,5689	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5683
<b>O nasileniu ≥ 3 stopnia</b>				
biegunka	3 (1,1)	13 (4,9)	<b>0,23 (0,07; 0,79)</b> p = 0,0199	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b> NNT = 27 (15; 111) p = 0,0102
ból głowy	4 (1,5)	0 (0,0)	8,90 (0,48; 164,47) p = 0,1419	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0707
kaszel	2 (0,8)	1 (0,4)	1,98 (0,18; 21,68) p = 0,5768	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5684
infekcje dróg moczowych	5 (1,9)	1 (0,4)	4,94 (0,58; 42,03) p = 0,1433	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1013
neutropenia	52 (19,5)	60 (22,8)	0,86 (0,62; 1,19) p = 0,3589	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3579
gorączka	8 (3,0)	2 (0,8)	3,95 (0,85; 18,45) p = 0,0802	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0561

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ból stawów	0 (0,0)	2 (0,8)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436
nadciśnienie tętnicze	11 (4,1)	23 (8,7)	<b>0,47 (0,24; 0,95)</b> p = 0,0355	<b>-0,05 (-0,09; 0,00)</b> NNT = 22 (12; 227) p = 0,0302
niedokrwistość	31 (11,7)	34 (12,9)	0,90 (0,57; 1,42) p = 0,6557	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6555
zmęczenie	9 (3,4)	0 (0,0)	<b>18,79 (1,10; 321,13)</b> p = 0,0429	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> NNH = 30 (18; 91) p = 0,0037
nudności	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
urazy	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
zapalenie płuc	28 (10,5)	23 (8,7)	1,20 (0,71; 2,03) p = 0,4886	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4873
migotanie przedsionków	12 (4,5)	9 (3,4)	1,32 (0,56; 3,08) p = 0,5227	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5207
trombocytopenia	26 (9,8)	18 (6,8)	1,43 (0,80; 2,54) p = 0,2255	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2213
<b>O nasileniu ≥ 5 stopnia</b>				
AEs ≥ 5 stopnia	5 (1,9%)	4 (1,5%)	1,24 (0,34; 4,55) p = 0,7502	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7495

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Biorąc pod uwagę AEs o dowolnym stopniu nasilenia podczas terapii AKA w odniesieniu do IBR istotnie rzadziej występowały biegunka (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0080), ból stawów (RR = 0,69 [95% CI: 0,49; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 311], p = 0,0425), urazy (RR = 0,64 [95% CI: 0,42; 0,97], NNT = 16 [95% CI: 8; 185], p = 0,0355) oraz zdarzenia kardiologiczne – nadciśnienie tętnicze (RR = 0,38 [95% CI: 0,24; 0,59], NNT = 8 [95% CI: 5; 13], p < 0,0001) i migotanie przedsionków (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93], NNT = 16 [95% CI: 9; 101], p = 0,0238). Z kolei istotnie wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono dla bólu głowy, RR = 1,72 (95% CI: 1,28; 2,30), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0003, i kaszlu, RR = 1,36 (95% CI: 1,01; 1,83), NNH = 14 (95% CI: 7; 341), p = 0,0441.

W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano biegunkę – RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,79), NNT = 27 (95% CI: 15; 111), p = 0,0199 oraz nadciśnienie tętnicze – RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,95), NNT = 22 (95% CI: 12;

227),  $p = 0,0355$ . Podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia zmęczenia,  $RR = 18,79$  (95% CI: 1,10; 321,13),  $NNH = 30$  (95% CI: 18; 91),  $p = 0,0429$ .

Zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 5$  stopnia odnotowano u 1,9% pacjentów z grupy AKA i 1,5% z grupy IBR (odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne,  $p = 0,7502$ ). Wśród odnotowanych AEs o nasileniu  $\geq 5$  stopnia wskazywano: w grupie AKA –gorączkę ( $n=1$ ) i zapalenie płuc ( $n=4$ ), a w grupie IBR infekcje górnych dróg oddechowych ( $n=1$ ) i zapalenie płuc ( $n=3$ ).

### 7.5.4 AEs o znaczeniu klinicznym

Dane dotyczące AEs o znaczeniu klinicznym w badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. AEs o znaczeniu klinicznym; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>o dowolnym stopniu nasilenia</b>				
zdarzenia sercowe	64 (24,1)	79 (30,0)	0,80 (0,60; 1,06) $p = 0,1232$	-0,06 (-0,14; 0,02) $p = 0,1210$
• migotanie przedsionków <sup>1</sup>	25 (9,4)	42 (16,0)	<b>0,59 (0,37; 0,94)</b> <b><math>p = 0,0254</math></b>	<b>-0,07 (-0,12; -0,01)</b> <b>NNT = 16 (9; 109)</b> <b><math>p = 0,0226</math></b>
• komorowe zaburzenia rytmu <sup>2</sup>	0 (0,0)	3 (1,1)	0,14 (0,01; 2,72) $p = 0,1947$	-0,01 (-0,03; 0,00) $p = 0,1293$
krwotoki	101 (38,0)	135 (51,3)	<b>0,74 (0,61; 0,90)</b> <b><math>p = 0,0023</math></b>	<b>-0,13 (-0,22; -0,05)</b> <b>NNT = 8 (5; 21)</b> <b><math>p = 0,0018</math></b>
• poważne krwotoki <sup>3</sup>	12 (4,5)	14 (5,3)	0,85 (0,40; 1,80) $p = 0,6662$	-0,01 (-0,04; 0,03) $p = 0,6659$
nadciśnienie tętnicze <sup>4</sup>	25 (9,4)	61 (23,2)	<b>0,41 (0,26; 0,62)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>	<b>-0,14 (-0,20; -0,08)</b> <b>NNT = 8 (6; 14)</b> <b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
zakażenia	208 (78,2)	214 (81,4)	0,96 (0,88; 1,05) $p = 0,3638$	-0,03 (-0,10; 0,04) $p = 0,3631$
choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	7 (2,6)	17 (6,5)	<b>0,41 (0,17; 0,97)</b> <b><math>p = 0,0414</math></b>	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b> <b>NNT = 27 (14; 343)</b> <b><math>p = 0,0339</math></b>
inny nowotwór pierwotny z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	24 (9,0)	20 (7,6)	1,19 (0,67; 2,09) $p = 0,5555$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$
<b>O nasileniu <math>\geq 3</math> stopnia</b>				
zdarzenia sercowe	23 (8,6)	25 (9,5)	0,91 (0,53; 1,56) $p = 0,7310$	-0,01 (-0,06; 0,04) $p = 0,7309$



Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• migotanie przedsionków <sup>1</sup>	13 (4,9)	10 (3,8)	1,29 (0,57; 2,88) p = 0,5419	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5403
• komorowe zaburzenia rytmu <sup>2</sup>	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
krwotoki	10 (3,8)	12 (4,6)	0,82 (0,36; 1,87) p = 0,6441	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6437
• poważne krwotoki <sup>3</sup>	10 (3,8)	12 (4,6)	0,82 (0,36; 1,87) p = 0,6441	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6437
nadciśnienie tętnicze <sup>4</sup>	11 (4,1)	24 (9,1)	<b>0,45 (0,23; 0,91)</b> <b>p = 0,0252</b>	<b>-0,05 (-0,09; -0,01)</b> <b>NNT = 21 (11; 131)</b> <b>p = 0,0206</b>
zakażenia	82 (30,8)	79 (30,0)	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,8437	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8437
choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	1 (0,4)	2 (0,8)	0,49 (0,05; 5,42) p = 0,5642	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5566
inny nowotwór pierwotny z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	16 (6,0)	14 (5,3)	1,13 (0,56; 2,27) p = 0,7311	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7307

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 obejmuje migotanie i trzepotanie przedsionków;

2 obejmuje zaburzenia typu torsade de pointes, komorowe zaburzenia rytmu, dodatkowe skurcze komorowe, migotanie komór, trzepotanie komór, tachyarytmię komorową i częstoskurcz komorowy;

3 zdefiniowane jako jakiegokolwiek zdarzenie krwotoczne, które było ciężkie (*serious*), o stopniu nasilenia  $\geq 3$  lub krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (dowolny stopień nasilenia);

4 obejmuje nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi i podwyższone skurczowe ciśnienie krwi.

Analizując AEs o znaczeniu klinicznym o dowolnym stopniu nasilenia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR istotnie rzadziej występowały: migotanie przedsionków (RR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,94], NNT = 16 [95% CI: 9; 109], p = 0,0254), nadciśnienie tętnicze (RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,62], NNT = 8 [95% CI: 6; 14], p < 0,0001), krwotoki (RR = 0,74 [95% CI: 0,61; 0,90], NNT = 8 [95% CI: 5; 21], p = 0,0023) oraz choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (RR = 0,41 [95% CI: 0,17; 0,97], NNT = 27 [95% CI: 14; 343], p = 0,0414).

W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym o nasileniu  $\geq 3$  stopnia istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano nadciśnienie tętnicze – RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,91), NNT = 21 (95% CI: 11; 131), p = 0,0252.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami AKA vs IBR w częstości występowania zakażeń, zarówno o dowolnym stopniu nasilenia, jak i  $\geq 3$  stopnia. Najczęstszymi zakażeniami stopnia  $\geq 3$  były

zapalenie płuc (AKA vs. IBR: 10,5% vs. 8,7%), posocznica (odpowiednio 1,5% vs. 2,7%) i infekcje dróg moczowych (1,1% vs. 2,3%).

#### 7.5.4.1 AEs – skumulowana częstość występowania

W opublikowanych materiałach odnaleziono również informacje na temat skumulowanej częstości występowania wybranych AEs wśród chorych z badania *ELEVATE-RR*. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 127. AEs – skumulowana częstość występowania; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA vs IBR HR (95% CI)
<b>AEs – skumulowana częstość występowania</b>	
migotanie/trzepotanie przedsionków	0,52 (95% CI: 0,32; 0,86)
nadciśnienie tętnicze	0,34 (95% CI: 0,21; 0,54)
Krwotoki	0,63 (95% CI: 0,49; 0,82)
Biegunka	0,61 (95% CI: 0,46; 0,80)
ból stawów	0,61 (95% CI: 0,41; 0,90)

Stosowanie AKA w porównaniu do IBR wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, krwotoków, biegunki oraz bólu stawów.

## 8 Akalabrutynib *versus* wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA)

### 8.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano łącznie 2 badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego, w ramach której możliwe było porównanie akalabrutynibu stosowanego w monoterapii (AKA) z wenetoklaksem i rytuksymabem: *ASCEND* (publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne: *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*) i *MURANO* (publikacje *Kater 2019*, *Kater 2020*, *Seymour 2018*).

Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego w populacji chorych z nawrotową/oporną CLL zamieszczono w tabeli poniżej. Ramiona badań, które nie zostały uwzględnione w sieci zaznaczono *kursywą*.

Tabela 128. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Nazwa	Populacja	N*	Interwencje	Komparatory
<i>ASCEND</i>	CLL, nawrotowa/oporna	310	akalabrutynib	IC: <i>(idelalizyb + rytuksymab)/ bendamustyna + rytuksymab</i>
<i>MURANO</i>	CLL, nawrotowa/oporna	389	wenetoklaks + rytuksymab	bendamustyna + rytuksymab

\* całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji w badaniu;

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); w trakcie randomizacji do leczenia przypisano n = 119 (23,2%) chorych w przypadku terapii IDEL+R i n = 36 (76,8%) chorych do terapii B+R.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań włączonych do metaanalizy sieciowej zamieszczono w załączniku (*Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy*). W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów, stosowanych schematów leczniczych, definicji punktów końcowych i dostępnych okresów obserwacji.

## 8.2 Analiza heterogeniczności

### 8.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące schematu badawczego prób klinicznych wykorzystanych w sieci porównania pośredniego.

Tabela 129. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Oszacowanie liczebności próby	Liczba ośrodków	Sponsor
ASCEND	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	102 ośrodki z 25 krajów (w tym 7 z Polski)	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)
MURANO	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	109	Genentech i AbbVie

Wszystkie uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia. Badania charakteryzowały się dobrą jakością – uzyskały 3/5 punktów w skali Jadad (ocenę obniżano z powodu braku zaślepienia). W obu badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. Podobnie we wszystkich analizowanych badaniach wykorzystano analizę statystyczną w oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie badania były sponsorowane, w całości lub częściowo, przez firmy farmaceutyczne.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w analizowanych badaniach przed ich zakończeniem.

Tabela 130. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badania	Informacje o przeptywie pacjentów
ASCEND	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 398 pacjentów podlegających skryningowi, randomizacji poddano 310 pacjentów do dwóch grup: AKA (n = 155) oraz do grupy otrzymującej terapię wybraną przez badacza IC (n = 155).</p> <p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> W grupach AKA i IC leczenia nie otrzymało, odpowiednio, 1 (0,6%) i 2 (1,2%) chorych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 154 (99,3%*) i 153 (98,7%*) w grupach AKA i IC.</p> <p><b>Przerwanie leczenia:</b> Leczenie w trakcie badania przerwało 30 (19,4%*) i 87 (56,1%*) pacjentów w grupach AKA i IC (różnice pomiędzy grupami IS<sup>1</sup>) [przyczyny: AKA – zdarzenia niepożądane<sup>1</sup> (n = 17), progresja choroby (n = 10), wycofanie zgody (n = 1), inne (n = 2); IC – zdarzenia niepożądane<sup>1</sup> (n = 62), progresja choroby (n = 13), wycofanie zgody (n = 1), inne (n = 11)].</p> <p><b>Stan w momencie odcięcia danych do analizy głównej:</b> W dniu odcięcia danych do analizy w grupie AKA przypisane leczenie kontynuowało 124 (80%*) pacjentów, a w grupie IC 38 (24,5%*) (różnice pomiędzy grupami IS<sup>2</sup>).</p>

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
<i>MURANO</i>	<p><b>Cross-over:</b> U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby można było zastosować przejście (<i>cross-over</i>) na leczenie AKA. 51% pacjentów (36/68), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło monoterapię AKA.</p>
	<p><b>Randomizacja:</b> Spośród 489 pacjentów podlegających skryningowi, randomizacji poddano 389 pacjentów do dwóch grup, VEN+R (n = 194) i B+R (n = 195).</p>
	<p><b>Rozpoczęcie leczenia:</b> Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali uwzględnieni w analizie głównej skuteczności (<i>Seymour 2018</i>). Przynajmniej jedną dawkę leku w ramach ocenianego skojarzenia, VEN lub R w przypadku grupy VEN+R i B lub R w przypadku grupy B+R otrzymało odpowiednio 194 (100%*) i 188 (96,4%*) chorych – pacjenci ci zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa. W grupie VEN+R n= 7 chorych nie otrzymało R lub VEN (n = 6 odstawiło VEN podczas etapu zwiększania dawki, n = 1 HBsAg+ podczas etapu zwiększania dawki VEN i nie otrzymał nie otrzymało R], w grupie B+R n = 7 chorych nie otrzymało B lub R (n =6 wycofanie zgody, n = 1 wycofanie decyzją badacza).</p>
	<p><b>Przerwanie leczenia:</b> Przedwczesne zakończenie leczenia VEN odnotowano u 48 (24,7%*) chorych z grupy VEN+R: n = 6 podczas etapu zwiększania dawki (n= 2 zgon, n = 2 AEs, n = 2 inne powody), n = 9 podczas etapu leczenia skojarzonego (n = 1 progresja choroby, n = 6 zdarzenia niepożądane, n = 2 inne powody) oraz n = 33 podczas etapu monoterapii (n = 9 – progresja/nawrót choroby, n = 16 AEs, n = 8 inne powody) a 13 (6,7%*) przerwało leczenie R (n = 10 AEs, n = 3 inne powody)<sup>3</sup>.</p>
	<p><b>Stan w momencie odcięcia danych<sup>4</sup>:</b> W momencie odcięcia danych zaplanowane leczenie ukończyło: 68 chorych z grupy VEN+R i 154 chorych z grupy B+R (<i>Seymour 2018</i>); zaplanowane leczenie w fazie leczenia skojarzonego ukończyło: 174 (90%) chorych z grupy VEN+R; 2-letnie leczenie VEN ukończyło i 130 (65%) chorych z grupy B+R (<i>Kater 2019</i>)</p>
<p><b>Cross-over<sup>5</sup>:</b> 8,3%* (3/36), którzy byli randomizowani do grupy B+R, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło leczenie VEN+R.</p>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R;

1 różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, według obliczeń autorów raportu: chorzy przerywający leczenie ogółem – RR = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,49), p < 0,0001; przerwanie leczenia z powodu AEs – RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,45), p < 0,0001;

2 różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, według obliczeń autorów raportu: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,81), p = 0,0249;

3 dane za publikacją *Seymour 2018*; wg publikacji *Kater 2019* i *Kater 2020* podano, że leczenie VEN podczas etapu zwiększania dawki oraz leczenia skojarzonego 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a 3 z innych nieokreślonych powodów natomiast podczas etapu monoterapii leczenie przerwało 49 chorych (n = 21 progresja choroby, n = 20 AEs, n = 8 inne powody);

4 data odcięcia danych: *Seymour 2018*: 8 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji: 23,8 miesiący [zakres: 0,0-37,4]); *Kater 2019*: 8 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji: 36,0 miesiący);

5 na podstawie opisu przedstawionego w publikacji *Kater 2020* – *cross-over* umożliwiono aktualizacją protokołu badania obowiązującą od marca 2018 r.

W obu włączonych próbach w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, a w analizie bezpieczeństwa pacjentów, który otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (w obu próbach ponad 95% chorych). W badaniu *ASCEND* leczenie w trakcie badania przerwało 19,4% vs 56,1% pacjentów w grupach AKA i IC (różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, p < 0,0001), natomiast w przypadku próby *MURANO* dostępne są dane o chorych przerywających leczenie w ramieniu VEN+R na różnych etapach badania – ogółem terapię VEN przerwało 24,7% chorych a leczenie R 6,7%. W obu próbach najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby oraz AEs.

W obydwu badaniach włączonych do porównania pośredniego dla leczenia odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL w opisie randomizacji zawarto informację o stratyfikacji ze względu na określone czynniki.

W obu próbach za parametr stratyfikacji przyjęto obecność delecji 17p, a w badaniu ASCEND także stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii CLL. Z kolei w próbie MURANO uwzględniono status ryzyka zdefiniowany na podstawie obecności delecji 17p i czasu do wznowy po zastosowanym leczeniu oraz region geograficzny. Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 131 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla opornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

Badanie	aberracje chromosomowe	ECOG	liczba wcześniejszych linii terapii	status ryzyka	region geograficzny
ASCEND	+ obecność vs brak del(17p)	+ 0-1 vs 2	+ 1-3 vs $\geq 4$	-	-
MURANO	+ obecność vs brak del(17p)	-	-	+ wysokie vs niskie <sup>^</sup>	+ <sup>@</sup>

<sup>^</sup> wysokie ryzyko: obecność del17p lub brak odpowiedzi na terapię pierwszej linii zawierającą chemioterapię lub wznowa w ciągu 12 miesięcy po chemioterapii lub w ciągu 24 miesięcy po immunochemioterapii; niskie ryzyko: wznowa po > 12 miesiącach po chemioterapii lub po > 24 miesiącach po immunochemioterapii;

<sup>@</sup> USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska.

W poniższej tabeli podsumowano czynniki stratyfikacyjne zastosowane w czasie randomizacji pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 132 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z nawrotową /oporną CLL.

Badanie	Aberracje chromosomowe	ECOG	Liczba wcześniejszych linii terapii	Region geograficzny
ASCEND	+ obecność vs brak del(17p)	+ 0-1 vs 2	+ 1-3 vs $\geq 4$	-
MURANO	+ obecność vs brak del(17p)	-	-	+ <sup>1</sup>

1 USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska.

W próbie MURANO w porównaniu do badania ASCEND zastosowano mniejszą liczbę czynników stratyfikacyjnych. W obu próbach uwzględniono obecność u chorych aberracji chromosomowych tj. obecność vs brak del(17p). W badaniu ASCEND dodatkowo uwzględniano stan sprawności wg ECOG (0-1 vs 2) i liczbę wcześniej zastosowanych linii terapii (1-3 vs  $\geq 4$ ), natomiast w próbie MURANO stratyfikację pod

względem regionu geograficznego (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia dla badań z randomizacją: RoB 2. Wyniki oceny dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, a tabele zawierające szczegóły oceny umieszczono w załączniku.

Tabela 133 Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego w opornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>ASCEND (AKA vs IDE+R/B+R)</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
<b>ASCEND (AKA vs B+R)</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>MURANO</b>						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ogółem badania cechowały się dość dobrą metodyką, a ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla większości punktów końcowych była niska lub umiarkowana. Jedynie w 1 przypadku przyznano ocenę wysoką, przyczyny podano poniżej.

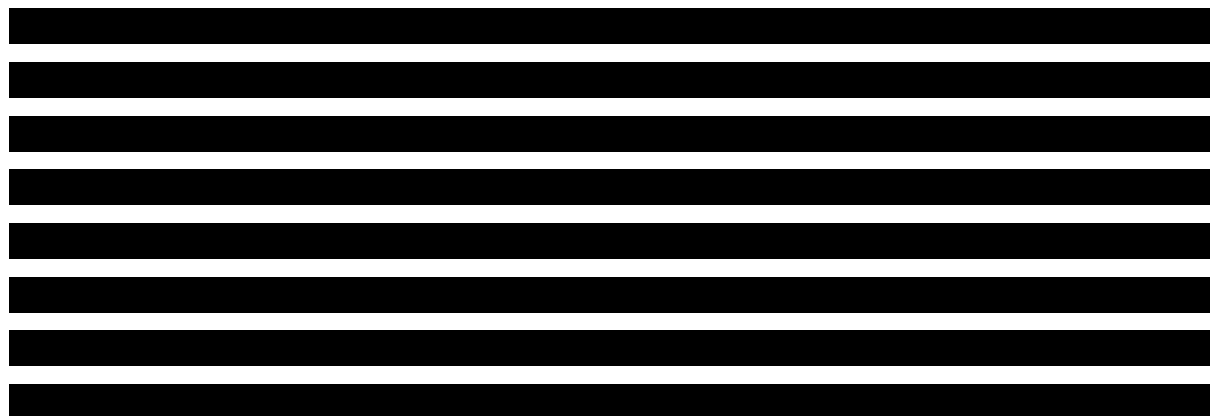
Wszystkie badania cechowały się poprawną metodyką randomizacji oraz alokacji pacjentów. W badaniach *ASCEND* oraz *MURANO* interwencję przydzielano przy pomocy interaktywnego zewnętrznego

systemu. W próbie *ASCEND* w ramieniu komparatora o przydzieleniu do interwencji zawierającej rytuksymab z idelalizybem lub bendamustyną decydował badacz, przez co nie był to proces w pełni losowy. Dodatkowo dla tych podgrup nie opisano charakterystyki chorych, przez co nie można w pełni ocenić, czy grupy były podobne do ramienia akalabrutynibu (zwłaszcza grupa B+R, która była znacznie mniej liczna niż IDE+R). Zgodnie z algorytmem proponowanym przez autorów narzędzia RoB 2 ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji dla porównania AKA vs B+R oceniono na średnie.

W ocenianych badaniach pomimo braku zaślepienia nie odnotowano znacznych odstępstw od zaplanowanych interwencji. Opisywano jedynie pojedyncze przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia u pacjentów, a analizy w odniesieniu do opisanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. Utrata chorych w trakcie wszystkich ocenianych badań była niewielka i podobna w wyróżnionych grupach, przez co prawdopodobnie nie wpływała na uzyskane wyniki. Z tych powodów ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zaplanowanych interwencji oraz brakujących danych oceniono na niskie we wszystkich badaniach.

W badaniach *ASCEND* i *MURANO* ocenę progresji choroby i odpowiedzi klinicznej prowadzono na podstawie kryteriów iwCLL. W przypadku ocen prowadzonych przez niezależną zaślepioną komisję ryzyko błędu wynikające z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. W przypadku pomiaru prowadzonego przez badaczy ocenę ryzyka obniżono na średnią, jeśli wyniki były podobne do tych uzyskanych przez niezależną komisję (PRS w badaniu *ASCEND*, PFS i ORR w badaniu *MURANO*), lub na wysoką, jeśli wyniki różniły się od tych uzyskanych przez niezależnych członków komisji (ORR w badaniu *ASCEND*).

W przypadku badań *ASCEND* i *MURANO* zastosowane metody analizy były zgodne z tymi uwzględnionymi w protokołach badań, przez co ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji wyników oceniono na niskie.







## 8.2.2 Populacja

### 8.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Ogółem, w badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2 w próbie *ASCEND* i ECOG 0-1 w próbie *MURANO*). W żadnym z badań nie wymagano określonego predyktora genetycznego. W każdej z prób wymagano, aby u chorych stosowano wcześniejsze leczenie. W próbie *ASCEND* konieczne było wykazanie leczenia  $\geq 1$  terapią ogólnoustrojową na CLL. Określono ponadto, iż stosowane wcześniej leczenie nie mogło obejmować zastosowania sterydów w monoterapii lub radioterapii miejscowej; dopuszczalne były natomiast leki anti-CD20 w monoterapii, o ile zastosowano  $\geq 2$  dawek. Do badania *MURANO* włączano pacjentów stosujących uprzednio 1-3 linie terapii CLL, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie z współczesnymi wytycznymi. W przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab. Pacjentów leczonych

wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące.

Kryteria wykluczenia z analizowanych badań były na ogół zbliżone i obejmowały m.in. rozpoznanie, aktualne lub w przeszłości, agresywnych nowotworów z komórek B (w tym zespół Richtera); obecność niekontrolowanych, jawnych klinicznie cytopenii autoimmunologicznych; obecność aktywnych, niekontrolowanych zakażeń wymagających dożylniej terapii przeciwniekcyjnej, jak również zakażenia HIV czy aktywnych zakażeń HBV lub HCV. Kryteria wykluczenia odnoszące się do niedozwolonych terapii obejmowały na ogół przewlekłe stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów (systemowo), leczenie przeciwzakrzepowe i przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4/5. Z badań wykluczano także pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania ocenianego schematu leczenia oraz pacjentki w ciąży lub karmiące piersią.

Zestawienie badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej pod względem najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (szczegółowo wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku).

Tabela 134. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chory z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Kryterium
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Jednostka chorobowa, stadium zaawansowania</b>	
<i>ASCEND</i>	▪ Rozpoznanie nawrotowej lub odpornej na leczenie CLL CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008
<i>MURANO</i>	▪ Rozpoznanie nawrotowej lub odpornej na leczenie CLL wg kryteriów iwCLL 2008
<b>Wcześniejsze leczenie CLL</b>	
<i>ASCEND</i>	▪ $\geq 1$ terapia ogólnoustrojowa na CLL (sterydy w monoterapii lub radioterapia miejscowa nie są uważane za wcześniejszą linię terapii). W przypadku produktu anty-CD20 w monoterapii wymagano podania $\geq 2$ dawek
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsze leczenie 1-3 liniami terapii, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie z współczesnymi wytycznymi</li> <li>▪ w przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab</li> <li>▪ pacjentów leczonych wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące</li> </ul>
<b>Ryzyko genetyczne</b>	
<i>ASCEND</i>	▪ Nie określono
<i>MURANO</i>	▪ Nie określono

Badanie	Kryterium
<b>Inne kryteria wpływające na kwalifikację do leczenia (wiek, stan ogólny/sprawność, choroby współistniejące)</b>	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ECOG 0–2</li> </ul>
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ ECOG 0–1</li> </ul>
<b>Parametry laboratoryjne</b>	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ANC <math>0,75 \times 10^9</math> lub <math>\geq 0,50 \times 10^9/l</math> u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną</li> <li>▪ PLT <math>50 \times 10^9/l</math> lub <math>30 \times 10^9/l</math> u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li> <li>▪ AST i ALT <math>\leq 2,0 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ CrCL <math>\geq 30</math> ml/min</li> </ul>
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego niezależna od stosowania czynników wzrostu lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych w czasie 2 tygodni skryningu (poza przypadkami cytopenii wynikającej z zajęcia szpiku w przebiegu CLL): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></li> <li>○ PLT <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> (<math>\geq 30 \times 10^9/l</math> w przypadku zajęcia szpiku kostnego w przebiegu CLL)</li> <li>○ poziom hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>▪ PT i APTT nieprzekraczające 1,2-krotności normy dla danego ośrodka (pacjenci z podwyższonym PT i stwierdzoną obecnością antykoagulantu toczniowego mogą być włączeni do badania po konsultacji z osobą nadzorującą badanie)</li> <li>▪ AST i ALT <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>▪ CrCl <math>\geq 50</math> ml/min</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka</li> <li>▪ Zespół Richtera podejrzewany lub w wywiadzie lub rozpoznana białaczka prolimfocytowa</li> <li>▪ Niekontrolowane niedokrwistości autoimmunohemolityczne lub idiopatyczna plamica małopłytkowa., definiowane jako wtórne zmniejszanie się poziomu hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku reakcji autoimmunologicznej w czasie skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (<math>&gt;20</math> mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)</li> <li>▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)</li> <li>▪ Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczniowego) <math>&gt;2,0 \times \text{GGN}</math> (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne)</li> </ul>
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym</li> </ul>
<b>Zakażenia</b>	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie</li> <li>▪ Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV)</li> <li>▪ Czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C</li> </ul>

Badanie	Kryterium
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV lub objawy innych klinicznie istotnych niekontrolowanych schorzeń, w tym niekontrolowanych zakażeń ogólnoustrojowych (wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych)</li> <li>▪ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (serologia HBsAg+); pacjenci z zakażeniem utajonym lub zakażeniem w wywiadzie (serologia HBcAb+ i HBsAg-) mogą być włączeni do badania pod warunkiem niewykrywalnego poziomu HBV DNA (wymagana jest zgoda na comiesięczne badanie PCR w kierunku obecności HBV DNA)</li> <li>▪ Wirusowe zapalenie wątroby typu C (obecność przeciwciał anti-HCV); możliwe jest włączenie pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HCV pod warunkiem ujemnego testu PCR wykrywającego HCV RNA</li> </ul>
<b>Inne choroby/stany współistniejące lub przebyte</b>	
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego; odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry; odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby</li> <li>▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>) lub QTc &gt;480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: QT / RR0,33) podczas skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu</li> <li>▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku</li> <li>▪ Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka</li> <li>▪ Zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobową spowodowana kamcią żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne</li> <li>▪ Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie</li> <li>▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie</li> <li>▪ Cięża lub karmienie piersią</li> </ul>
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obecność w wywiadzie nowotworu złośliwego, który mógłby ograniczyć możliwość przestrzegania protokołu badania lub wpływać na interpretację wyników; do badania mogą być włączani pacjenci z rakiem podstawnocomórkowym skóry, rakiem kolczystkomórkowym skóry lub rakiem <i>in situ</i> szyjki macicy leczonymi w przeszłości z intencją wyleczenia oraz pacjenci z innymi nowotworami, wyleczeni przy użyciu leczenia chirurgicznego lub radioterapii bez wznowy przez <math>\geq 5</math> lat bez dalszego leczenia</li> <li>▪ Objawy niewydolności serca o nasileniu <math>\geq 3</math> wg NYHA</li> <li>▪ Znaczące choroby nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne, immunologiczne, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby, które w opinii badacza mogłyby ograniczyć możliwość udziału pacjenta w badaniu lub znacząco wpływać na interpretację uzyskanych wyników</li> <li>▪ Zespół niedożywienia lub stan uniemożliwiający żywienie dojelitowe</li> <li>▪ Nietolerancja leczenia bendamustyną w wywiadzie lub obecność innych przeciwwskazań do jej stosowania</li> <li>▪ Ciężka (tj. wymagająca trwałego przerwania terapii rytuksymabem) alergia lub reakcja anafilaktyczna na rytuksymab w wywiadzie</li> <li>▪ Stwierdzona alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasbirykazę</li> <li>▪ Cięża lub karmienie piersią</li> </ul>
<b>Leczenie – wymagane, stosowane lub przebyte</b>	
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A</li> <li>▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy</li> </ul>

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BCL-2 (np. wenetoklaks/ABT-199) lub inhibitor BCR (np. BTK inhibitor lub inhibitory PI3K); wcześniejsze stosowanie bendamustyny jest dozwolone wg decyzji badacza (w ramieniu bendamustyny z rytuksymabem); Dopuszcza się ponowne leczenie bendamustyną, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała &gt;24 miesiące</li> <li>▪ Stosowanie chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku na 30 dni przed pierwszą dawką leku</li> <li>▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej &gt;20 mg dziennie prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak steryd wziewny w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub kontrastu (wykluczano pacjentów wymagających podawania &gt;20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)</li> <li>▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną</li> <li>▪ Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wywiadzie lub autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub leczenie z powodu GVHD</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (całkowite wyleczenie po dużym zabiegu chirurgicznym przed pierwszą dawką badanego leku)</li> <li>▪ Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym</li> </ul>
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konieczność stosowania warfaryny (pacjenci mogą być włączeni pod warunkiem możliwości zamiany warfaryny na alternatywny lek przeciwkrzepliwy)</li> <li>▪ Stosowanie przeciwciała monoklonalnego w leczeniu CLL w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badanej terapii</li> <li>▪ Otrzymywanie któregośkolwiek z wymienionych środków w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii: jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapia, radioterapia i stosowanie steroidów w leczeniu przeciwnowotworowym, jakiegokolwiek terapii eksperymentalne, w tym leki celowane o małej masie cząsteczkowej</li> <li>▪ Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak flukonazol, ketokonazol i klarytromycyna) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii</li> <li>▪ Stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii</li> <li>▪ Stosowanie wenetoklaksu w wywiadzie</li> <li>▪ Spożywanie grejfruta, pomarańczy gorzkiej (lub przetworów zawierających ten owoc) lub karamboli w okresie 3 dni przed pierwszą dawką badanej terapii</li> <li>▪ Zastosowanie allo-HSCT w przeszłości</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badanej terapii</li> <li>▪ Stosowanie jakiegokolwiek szczepionki żywej w ciągu 28 dni przed randomizacją</li> </ul>

### 8.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W poniższym rozdziale przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych z badań *ASCEND* i *MURANO* uwzględnionych w sieci porównania pośredniego. W przypadku badania *ASCEND* charakterystyki wyjściowe dla chorych z ramienia komparatora, tj. terapii skojarzonej z wyboru badacza w schemacie IDEL+R lub B+R podawano łącznie dla obu stosowanych schematów, co uniemożliwia bezpośrednią ocenę rozkładu cech w ramieniu B+R stanowiącym komparator łączący ramiona sieci. W dalszej części rozdziału w przypadku użycia wspólnych danych dla schematów IDEL+R lub B+R z badania *ASCEND* dla

porównania ich z danymi z grupy B+R badania *MURANO* posługiwano się skrótem IC (z ang. *investigator choice*).

We wszystkich badaniach uwzględnionych w sieci porównania pośredniego większość pacjentów stanowili mężczyźni. Do włączonych badań kwalifikowano chorych w wieku o medianie pomiędzy 64,5 a 68 lat. Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań były zrównoważone pod względem cech demograficznych. Zestawienie włączonych badań pod względem najważniejszych charakterystyk demograficznych przedstawiono w tabeli poniżej.

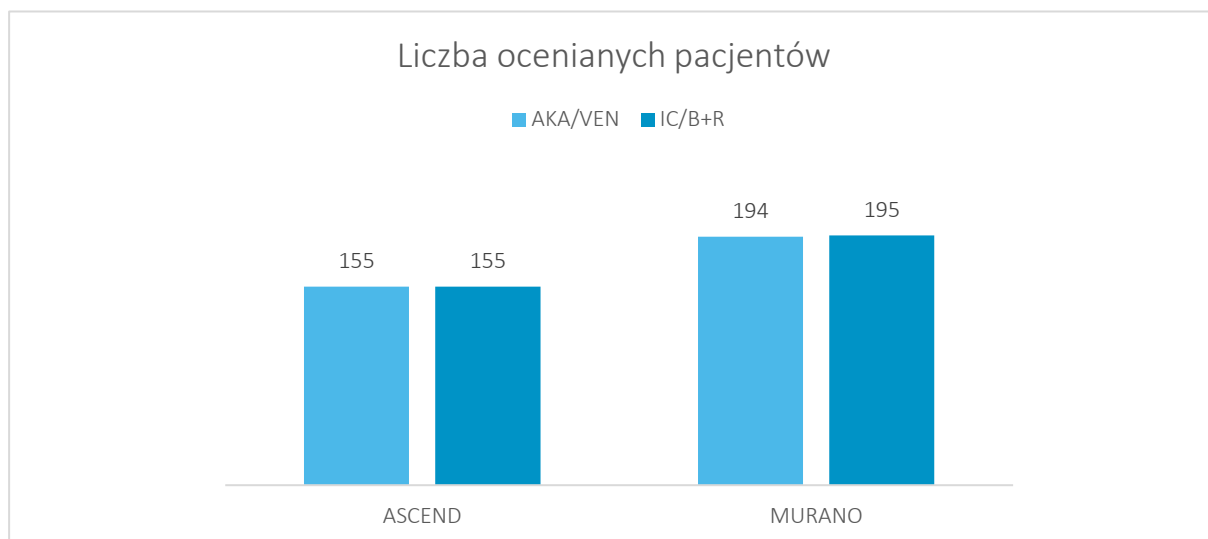
Tabela. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: cechy demograficzne.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Liczba ocenianych pacjentów</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	155
	IC	155
<i>MURANO</i>	VEN+R	194
	B+R	195
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	108 (70%)
	IC	100 (65%)
<i>MURANO</i>	VEN+R	136 (70%)
	B+R	151 (77%)
<b>Mediana wieku (zakres) [lata]</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	68 (32-89)
	IC	67 (34-90)
<i>MURANO</i>	VEN+R	64,5 (28-83)
	B+R	66,0 (22-85)

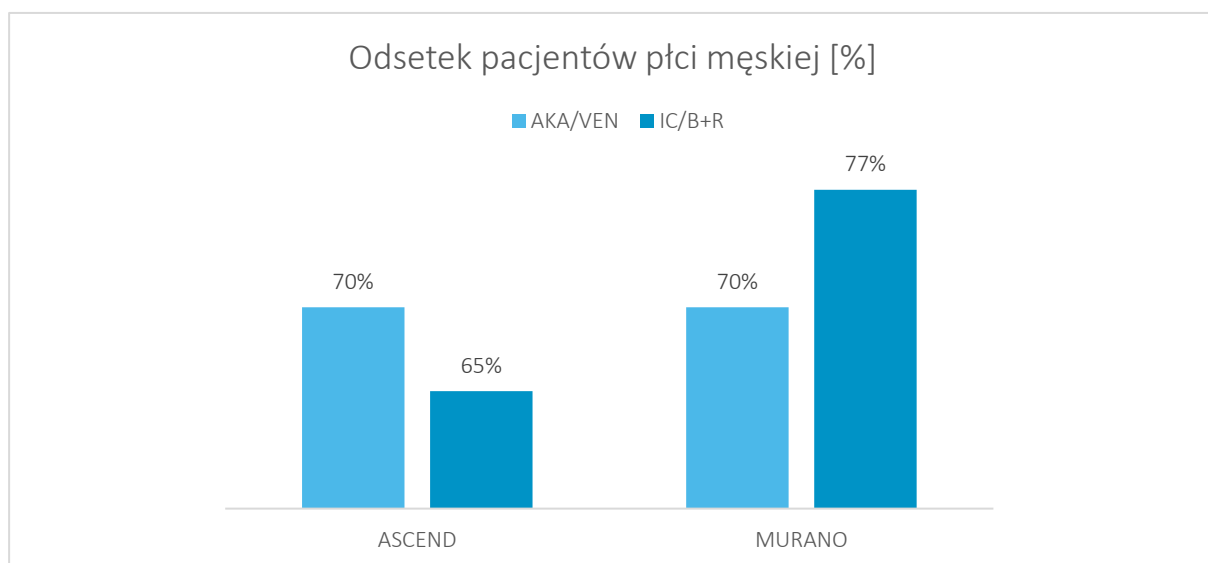
IC – terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R.

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

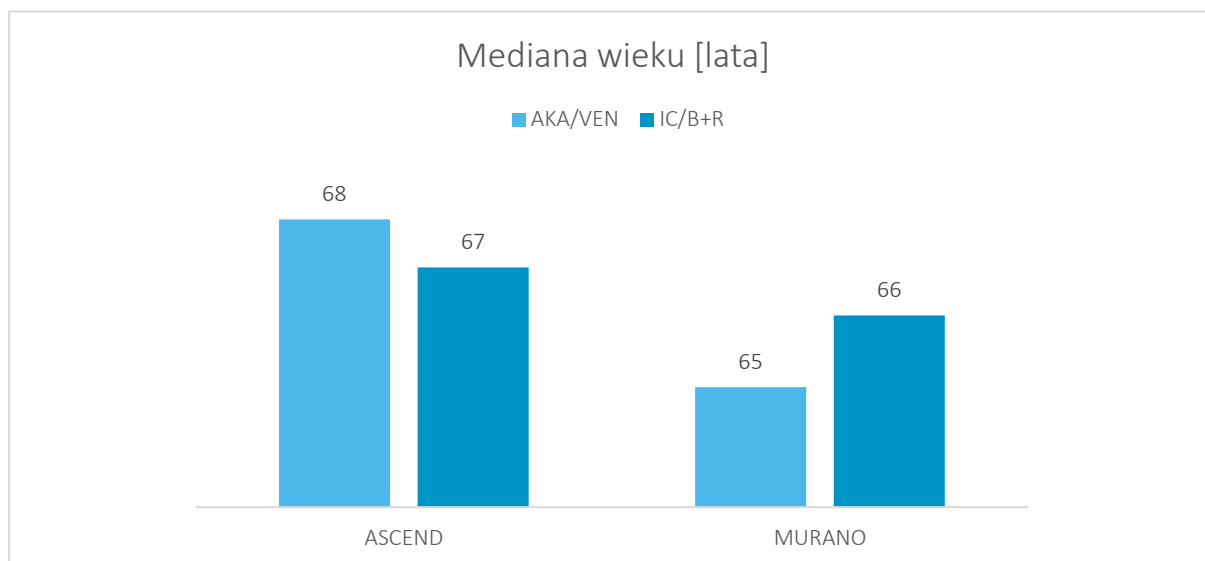
Wykres 64. Liczba ocenianych pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Wykres 65. Odsetek mężczyzn wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



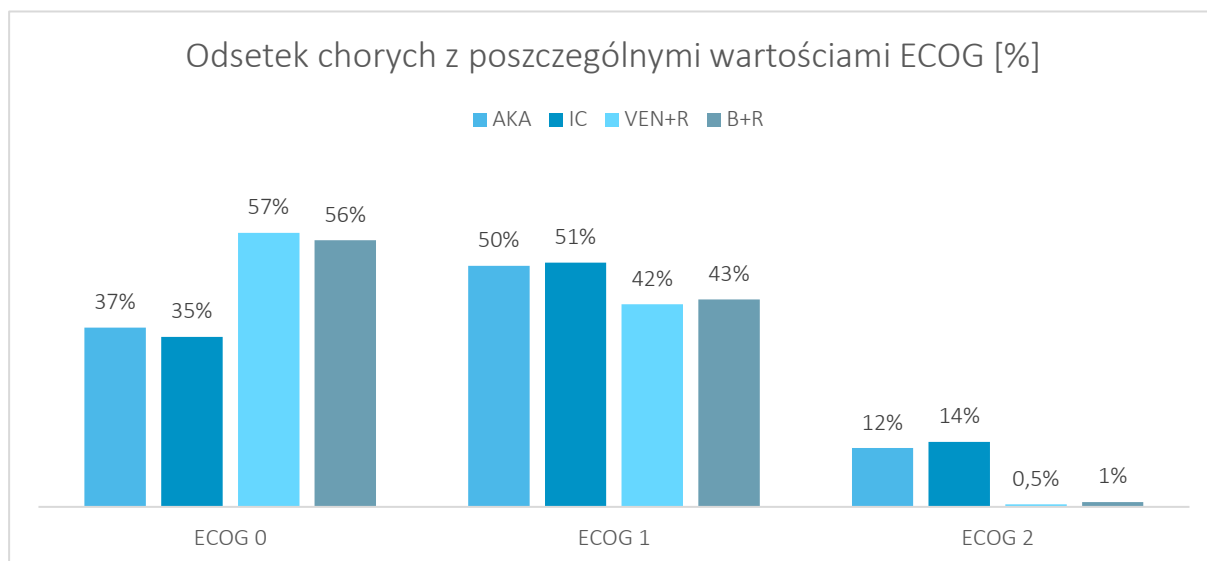
Wykres 66. Mediana wieku wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



W obu analizowanych badaniach pacjenci charakteryzowali się dobrze zachowaną sprawnością (0–1 w skali ECOG; wykres poniżej). Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrznych wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA.



Wykres 67. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wartościami ECOG w badaniach włączonych do meta-analizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Stopień obciążenia pacjentów chorobami współistniejącymi w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) nie był analizowany w żadnym z uwzględnionych badań, zatem nie jest możliwe porównanie prób włączonych do sieci pod względem tego parametru. W badaniu *ASCEND* mediana CrCl pozostawała u większości chorych powyżej 60 ml/min, a w próbie *MURANO* powyżej 50 ml/min co świadczy o generalnie zachowanej dobrej funkcji nerek u większości kwalifikowanych pacjentów.

Zestawienie włączonych badań pod względem stanu sprawności i współchorobowości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stan sprawności i obciążenie chorobami współistniejącymi.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Status ECOG, n (%)</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 58 (37%)</li> <li>• 1 – 78 (50%)</li> <li>• 2 – 19 (12%)</li> </ul>
	IC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 55 (35%)</li> <li>• 1 – 79 (51%)</li> <li>• 2 – 21 (14%)</li> </ul>
<i>MURANO</i>	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 111 (57%)</li> <li>• 1 – 82 (42%)</li> <li>• 2 – 1 (0,5%)</li> </ul>
	B+R <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 108 (56%)</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Wartość
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – 84 (43%)</li> <li>• 2 – 2 (1,0%)</li> </ul>
<b>Skala CIRS, n (%)</b>		
ASCEND	AKA	–
	IC	–
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–
<b>Klirens kreatyniny, n (%)</b>		
ASCEND	AKA	< 60 ml/min: 41 (26%)
	IC	< 60 ml/min: 37 (24%)
MURANO	VEN+R	< 50 ml/min: 6 (3,1%)
	B+R	< 50 ml/min: 10 (5,1%)

IC – terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R;  
1 – w przeliczeniu na N = 194 chorych.

W żadnym z badań nie podano wyjściowego stopnia zaawansowania CLL w klasyfikacji Bineta. W przypadku obu włączonych badań określono wyjściowy stopień zaawansowania CLL w klasyfikacji Raia. W badaniu ASCEND odsetek chorych z CLL w stopniu III lub IV w ramieniu AKA wynosił 42%, natomiast w próbie MURANO w ramieniu VEN+R wynosił jedynie 23%. Grupy uwzględnione w porównaniu pośrednim w ramach poszczególnych badań były więc zróżnicowane pod względem proporcji pacjentów w CLL w poszczególnych stopniach zaawansowania.

W przypadku badania ASCEND podano odsetki pacjentów z masywną zmianą nowotworową (ang. *bulky disease*), definiowaną jako obecność zmian nowotworowych  $\geq 10$  cm. Nie obserwowano istotnych różnic w liczbie pacjentów z taką zmianą w tej próbie – częstość stwierdzenia zmiany masywnej wynosiła odpowiednio 14 i 15% w ramionach AKA i IDEL+R/ B+R.

Zestawienie włączonych badań pod względem parametrów pozwalających na ocenę stopnia zaawansowania CLL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 135. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stopień zaawansowania CLL.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Klasyfikacja Raia, n (%)</b>		
ASCEND	AKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4: 65 (42%)</li> </ul>
	IC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-4: 64 (41%)</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Wartość
MURANO	VEN+R <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-2: 88 (68%)</li> <li>3-4: 30 (23%)</li> </ul>
	B+R <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-2: 103 (74%)</li> <li>3-4: 18 (13%)</li> </ul>
<b>Klasyfikacja Bineta, n (%)</b>		
ASCEND	AKA	–
	IC	–
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–
<b>Pacjenci ze zmianą masywną (<i>bulky disease</i>, ≥ 10 cm), n (%)</b>		
ASCEND	AKA	22 (14%)
	IC	24 (15%)
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

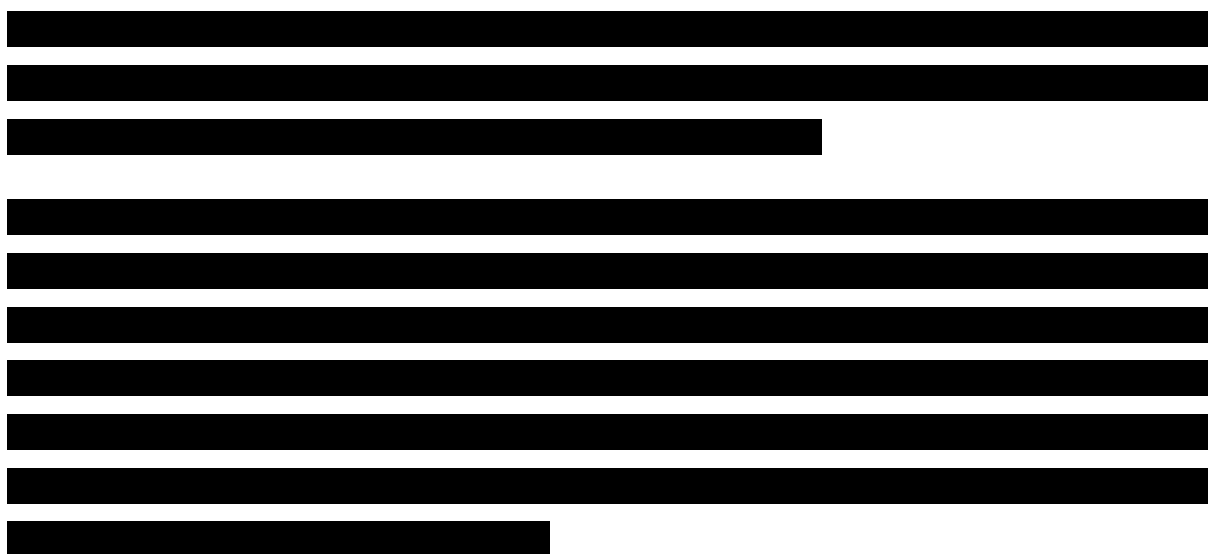
1 w przeliczeniu na odpowiednio VEN+R N=130 i B+R N=140 chorych.

Tabela 136.

Badanie	Interwencja	Wartość
ASCEND		
MURANO		
ASCEND		
MURANO		
ASCEND		

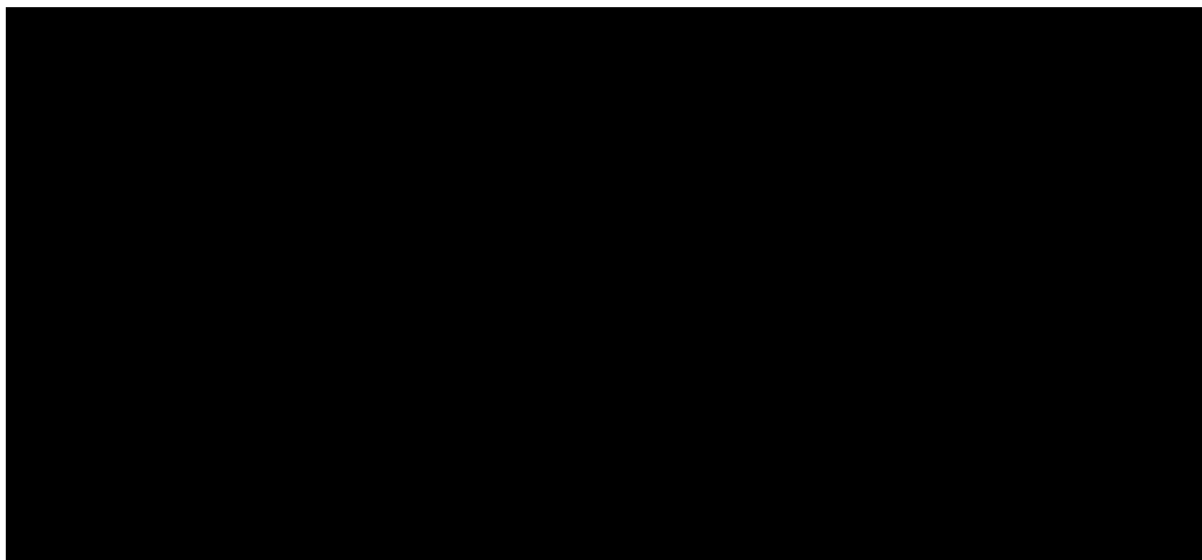
Badanie	Interwencja	Wartość
	■	■
MURANO	■	■
	■	■
	■	■
ASCEND	■	■
	■	■
MURANO	■	■
	■	■

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

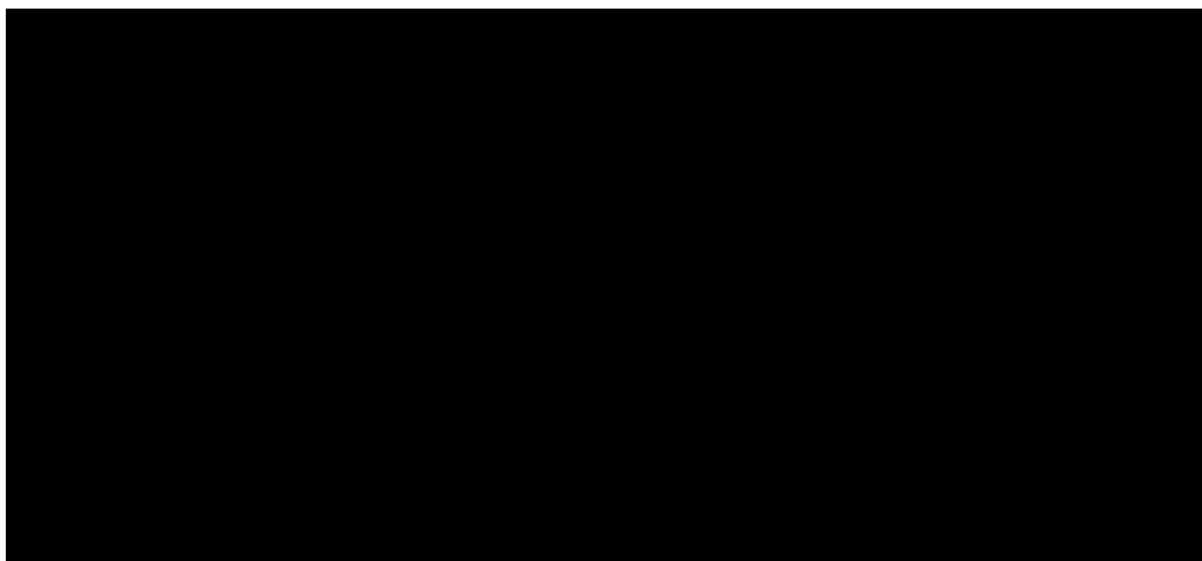


Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakresie obecności cytogenetycznych czynników ryzyka przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

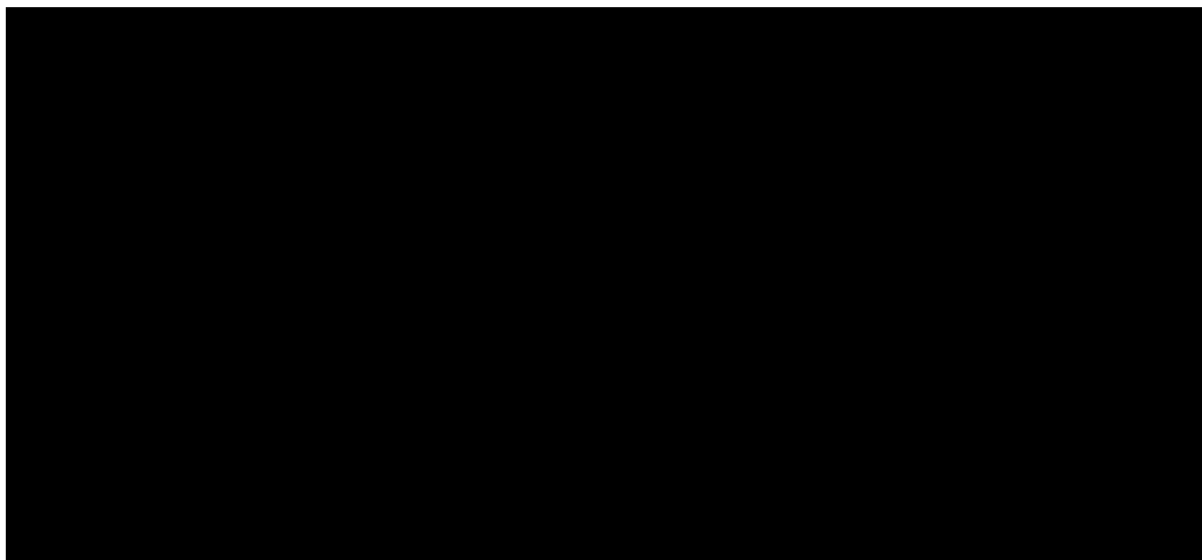
Wykres 68.



Wykres 69.

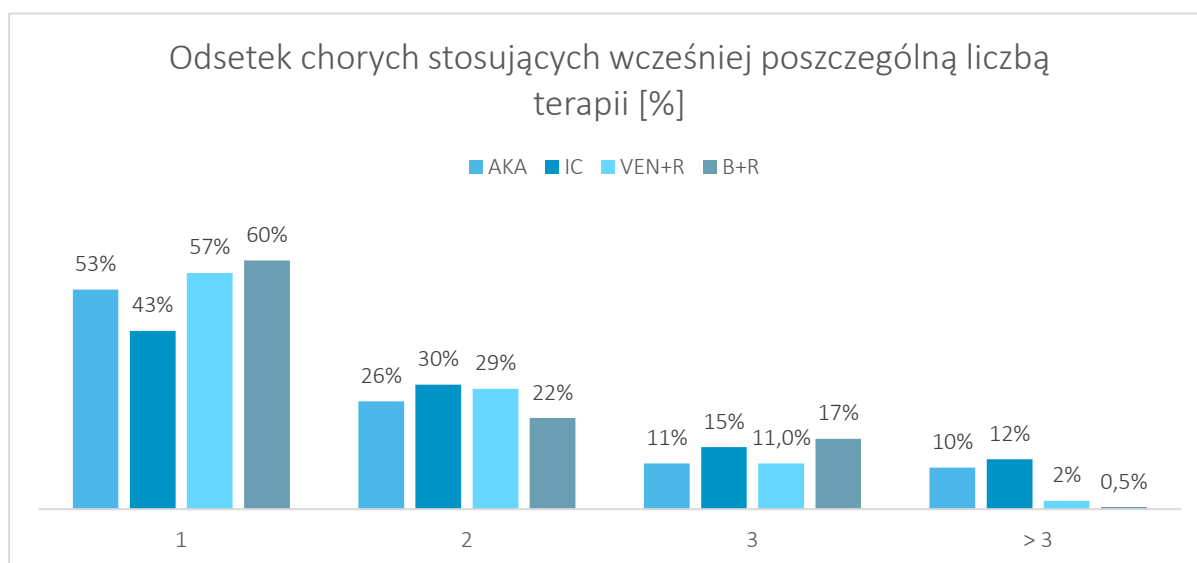


Wykres 70.



Do obu prób włączonych do porównania pośredniego rekrutowano chorych uprzednio leczonych  $\geq 1$  terapią CLL. W obu próbach większość chorych otrzymała wcześniej wyłącznie 1 linię terapii (wykres poniżej) – w próbie *ASCEND* 53% chorych w ramieniu AKA i 43% chorych w ramieniu IDEL+R/ B+R, a w badaniu *MURANO* 57% chorych w ramieniu VEN+R i 60% chorych w ramieniu B+R. Pomimo, iż w kryteriach selekcji do badania *MURANO* określono, że chorzy mogą stosować wcześniej maksymalnie 3 linie leczenia w badaniu brali udział również chorzy leczeni uprzednio  $> 3$  liniami, odpowiednio 2% i 0,5% w ramionach interwencji i komparatora; można jednak przyjąć, że ich udział był pomijalny. Natomiast w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA.

Wykres 71. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej poszczególną liczbę terapii w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Najczęściej stosowanym wcześniej leczeniem wśród pacjentów z obu analizowanych badań były leki alkilujące (85-95% chorych), przeciwciała anti-CD20 (76-84%) i analogi puryn (67-81% pacjentów). Należy jednak zauważyć, że w przypadku próby *ASCEND* w ogólnej liczbie chorych stosujących leki alkilujące nie uwzględniano chorych leczonych wcześniej bendamustyną, którą stosowało odpowiednio 30% chorych w ramieniu AKA i 31% chorych w ramieniu IDEL+R/ B+R.

Tabela 137. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: wcześniejsze leczenie.

Badanie	Interwencja	Wartość
<b>Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	1 (1-8)
	IC	2 (1-10)
<i>MURANO</i>	VEN+R	–
	B+R	–
<b>Liczba wcześniejszych terapii, n (%)</b>		
<i>ASCEND</i>	AKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 82 (53%)</li> <li>• 2: 40 (26%)</li> <li>• 3: 17 (11%)</li> <li>• ≥ 4: 16 (10%)</li> </ul>
	IC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 67 (43%)</li> <li>• 2: 46 (30%)</li> <li>• 3: 24 (15%)</li> <li>• ≥ 4: 18 (12%)</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Wartość
MURANO	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 111 (57%)</li> <li>• 2: 57 (29%)</li> <li>• 3: 22 (11%)</li> <li>• &gt; 3: 4 (2%)</li> </ul>
	B+R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 117 (60%)</li> <li>• 2: 43 (22%)</li> <li>• 3: 34 (17%)</li> <li>• &gt; 3: 1 (0,5%)</li> </ul>
<b>Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)</b>		
ASCEND	AKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogi puryn: 109 (70%)</li> <li>• Leki alkilujące<sup>1</sup>: 133 (86%)</li> <li>• Bendamustyna: 47 (30%)</li> <li>• Przeciwciała anti-CD20: 130 (84%)</li> <li>• Przeszczep komórek macierzystych: 1 (1%)</li> <li>• Inne<sup>2</sup>: 9 (6%)</li> </ul>
	IC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogi puryn: 104 (67%)</li> <li>• Leki alkilujące<sup>1</sup>: 131 (85%)</li> <li>• Bendamustyna: 48 (31%)</li> <li>• Przeciwciała anti-CD20: 119 (77%)</li> <li>• Przeszczep komórek macierzystych: 1 (1%)</li> <li>• Inne<sup>2</sup>: 6 (4%)</li> </ul>
MURANO	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogi puryny: 157 (80%)</li> <li>• Leki alkilujące: 182 (93%)</li> <li>• Przeciwciała anti-CD20: 153 (78%)</li> <li>• Inhibitory receptorów limfocytów B (BCR): 5 (3%)</li> </ul>
	B+R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analogi puryny: 158 (81%)</li> <li>• Leki alkilujące: 185 (95%)</li> <li>• Przeciwciała anti-CD20: 148 (76%)</li> <li>• Inhibitory receptorów limfocytów B (BCR)– 3 (1%)</li> </ul>

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

1 inne niż bendamustyna;

2 przeciwciała antiCD52 (n = 6), przeciwciała anti-CD19 (n = 3), czynniki immunomodulujące (n = 2), przeciwciała anti-PD-L1 (n = 1), przeciwciała anti-CD23 (n = 1), autologiczna szczepionka z komórkami dendrytycznymi (n = 5) i hydroksykarbamid (n = 1).

### 8.2.2.3 Wiarygodność zewnętrzna



---

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 138.

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

### 8.2.3 Interwencje

Wspólny komparator umożliwiający porównanie pośrednie w badaniach uwzględnionych w analizie stanowiło skojarzenie B+R. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *ASCEND* skojarzenie B+R podawano w ramach ramienia IC (terapia wybrana przez badaczy, z ang. *investigator choice*), a drugą z terapii do wyboru stanowiło skojarzenie IDEL+R. Skojarzenie B+R otrzymywało jedynie 36 (23,2%) chorych, podczas gdy skojarzenie IDEL+R otrzymało 119 (76,8%) chorych. Z uwagi fakt, że wyniki oceny w podziale na otrzymywane w ramieniu kontroli terapie dostępne były wyłącznie dla oceny PFS oraz małą liczebność grupy B+R w próbie *ASCEND*, w porównaniu pośrednim wykorzystywano także wyniki dla ramienia IC z próby *ASCEND* i ramienia B+R z próby *MURANO*.

W obu próbach leki w ramach skojarzenia B+R podawano w sześciu 28-dniowych cyklach – bendamustyna w podaniu dożylnym w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 2 dniu każdego cyklu oraz rytuksymab w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu pierwszego cyklu i w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6.

Chorzy w badaniu *ASCEND* otrzymywali B+R przez odpowiednio mediana 5,6 miesiąca (zakres: 1,0-7,1) dla bendamustyny oraz 5,5 miesiąca (zakres: 0,9-7,1) dla rytuksymabu. Dla próby *MURANO* dostępne były jedynie dane dotyczące długości leczenia rytuksymabem – pacjenci otrzymali mediana 6 cykli leczenia z zaplanowanych 6 cykli leczenia schematem B+R (dane z okresu analizy pierwotnej, *Seymour 2018*). Należy więc przypuszczać, że leczenie bendamustyną tych chorych również trwało 6 cykli.

Szczegóły dotyczące dawkowania leków i czasu trwania terapii w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 139. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planywane)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie
<b>Oceniana interwencja</b>				
akalabrutynib [AKA]	<i>ASCEND</i>	AKA: w dawce 100 mg 2 × dzień p.o.	do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	AKA: 15,7 msc (1,1-22,4)
<b>Wybrane komparatory</b>				

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (plano- wany)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie	
wenetoklaks + rytuksymab [VEN+R]	MURANO	VEN: <u>okres stopniowego zwiększenia dawki</u> <sup>1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>tydzień 1: 20 mg/d p.o.</li> <li>tydzień 2: 50 mg/d p.o.</li> <li>tydzień 3: wenetoklaks 100 mg/d p.o.</li> <li>tydzień 4: wenetoklaks 200 mg/d p.o.</li> <li>tydzień 5: wenetoklaks 400 mg/d p.o.</li> </ul> <u>etap leczenia skojarzonego</u> <sup>2</sup> : 400 mg/d p.o. <u>etap monoterapii</u> : 400 mg/d p.o.	R: <u>okres stopniowego zwiększenia dawki</u> : brak podań R <u>etap leczenia skojarzonego</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cyklu 1</li> <li>500 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6</li> </ul> <u>etap monoterapii</u> : brak podań R	V: <u>okres stopniowego zwiększenia dawki</u> : V 5 tyg. <u>etap leczenia skojarzonego</u> : 28-dniowe cykle VEN+R <u>etap monoterapii</u> : V do ukończenia 2 lat terapii od rozpoczęcia leczenia skojarzonego	• analiza pierwotna <sup>3</sup> : 22,1 msc (0,1-27,9) • analiza zaktualizowana <sup>3</sup> : 24,4 msc (0,1-27,9); w tym 6,7 msc (0,1-24,9) w etapie leczenia skojarzonego R: mediana 6 cykli

#### Interwencje stanowiące wspólny komparator

bendamustyna + rytuksymab [B+R] <sup>4</sup>	ASCEND	B: w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1 i 2 dniu każdego cyklu	R: • 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cyklu 1 • 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6	6 cykli każdy po 28 dni	B: 5,6 msc (1,0-7,1) R: 5,5 msc (0,9-7,1)
	MURANO	B: w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> i.v. w 1 i 2 dniu każdego cyklu	R: • 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cyklu 1 • 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6	6 cykli każdy po 28 dni	B: bd. R: mediana 6 cykl

- 1 początkowo (do 10 czerwca 2014) wenetoklaks w dawce 20 mg był stosowany jedynie pierwszego dnia tygodnia 1, a następnego dnia stosowano dawkę 50 mg, okres zwiększania dawki trwał 4 tygodnie; łącznie 10 pacjentów przyjmowało wenetoklaks w dawce 20 mg przez 1 dzień, 2 pacjentów przez 2 dni, 2 pacjentów przez 6 dni, a jeden pacjent omyłkowo rozpoczął terapię od dawki 100 mg;
- 2 po 7 dniach przyjmowania V w dawce 400 mg/d bez zaburzeń elektrolitowych;
- 3 data odcięcia danych dla analizy pierwotnej w publikacji *Seymour 2018*: 8 maja 2017 r.; data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2019*: 8 maja 2018 r.;
- 4 w badaniu *ASCEND* skojarzenie B+R podawano w ramach ramienia IC (terapia wybrana przez badaczy, z ang. *investigator choice*), a drugą z terapii do wyboru stanowiło skojarzenie IDEL+R. Skojarzenie B+R otrzymywało jedynie 36 (23,2%) chorych, podczas gdy skojarzenie IDEL+R otrzymało 119 (76,8%) chorych poddanych randomizacji do ramienia IC.

### 8.2.4 Ocena wyników

W obu włączonych badaniach przeprowadzono ocenę punktów końcowych skuteczności wybranych do metaanalizy sieciowej, tj. przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*). W każdym z badań OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę, a PFS – jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu

na przyczynę, natomiast za odpowiedź uznawano spełnienie przez pacjenta kryteriów co najmniej odpowiedzi częściowej, tj. odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź całkowitą bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi), odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) lub odpowiedź częściową (PR).

Tabela 140. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	OS: czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę	PFS: czas od randomizacji do progresji choroby lub nawrotu <sup>1</sup> lub zgonu, bez względu na przyczynę	ORR: odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie <sup>3</sup>
ASCEND	✓ <sup>2</sup>	✓	✓ <sup>1</sup>
MURANO	✓	✓*	✓ <sup>1</sup>

1 zgodnie z kryteriami iwCLL 2008;

2 pacjenci, u których nie stwierdzono zgonu w momencie daty odcięcia danych byli cenzorowani w ostatniej dacie, w której było wiadomo, że pozostawali przy życiu natomiast chorzy, o których było wiadomo, że zmarli po dacie odcięcia danych lub pozostawali przy życiu w tym dniu byli cenzorowani na tą datę - przeżycie całkowite jako jedyny punkt końcowy nie był analizowany w populacji ITT (*Ghia 2020*);

3 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania;

\* w przypadku zaznaczonych badań do opracowania tabeli wykorzystano dodatkowe źródła danych: rekordy badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (dostęp w dniu 28.06.2021 r.).

W obu analizowanych badaniach podstawą oceny progresji były kryteria *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* z 2008 roku.

Tabela 141. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi/progresji
	iwCLL 2008
ASCEND	✓
MURANO	✓

W obu badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej ocenę odpowiedzi przeprowadzano lub weryfikowano centralnie, tj. niezależnie od ośrodka, w którym leczono pacjentów. W głównych wariantach metaanalizy sieciowej w pierwszym kolejności uwzględniano wyniki oceny centralnej; wyniki oceny lokalnej (badacza) uwzględniano, jeżeli dla danego punktu końcowego w danym badaniu nie był dostępny wynik oceny centralnej.

Tabela 142. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna) w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych.

Badanie	PFS		ORR	
	ocena centralna	ocena lokalna	ocena centralna	ocena lokalna
<i>ASCEND</i>	✓ (IRC)	✓	✓ (IRC)	✓
<i>MURANO</i>	✓ (IRC)	✓	✓ (IRC)	

IRC – ocena niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*).

W obu badaniach włączonych do sieci porównania pośredniego pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, natomiast OS i ORR oceniano jako wyniki drugorzędowe. W związku z tym uwzględnione badania miały moc statystyczną odpowiednią do wykrycia potencjalnych różnic w zakresie PFS pomiędzy porównywanymi interwencjami; a także w zakresie ORR – z uwagi na częstość zdarzeń większą niż w przypadku PFS i dostępność wyników oceny w krótszym horyzoncie czasowym. Dane dotyczące statusu OS, PFS i ORR w schematach eksperymentalnych analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 143. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	OS	PFS	ORR
<i>ASCEND</i>	II-rzędowy	ocena centralna I-rzędowy	ocena centralna II-rzędowy ocena lokalna – II-rzędowy
<i>MURANO</i>	II-rzędowy	ocena centralna II-rzędowy ocena lokalna – I-rzędowy	ocena centralna II-rzędowy ocena lokalna – II-rzędowy

Dla badania *ASCEND* oceniającego akalabrutynib dostępne są wyniki oceny końcowej, pochodzące z doniesień konferencyjnych (*Ghia 2020a, Ghia 2020b*), przeprowadzone w okresie obserwacji o medianie 22,0 mies. Okres obserwacji w przypadku badania *MURANO* dla analiz głównych był zbliżony i wynosił 23,8 mies. Zestawienie dostępnych okresów obserwacji oraz informacji dotyczących statusu poszczególnych analiz w planie analiz statystycznych badań zawarto w tabeli poniżej. W przypadku OS odniesiono się dodatkowo do dojrzałości danych w momencie analizy.

Tabela 144. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji, mediana (zakres <sup>^</sup> ) [miesiące]	Analiza punktów końcowych		
			PFS	OS	ORR
ASCEND	AKA vs. IC	16,1 (0,03-22,4) [analiza główna <i>Ghia 2020</i> ]; 22,0 [analiza końcowa <i>Ghia 2020a</i> <sup>‡</sup> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>analiza zaktualizowana (wyłącznie ocena lokalna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana po 22 msc. obserwacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> <li>analiza zaktualizowana po 22 msc obserwacji</li> </ul>
MURANO	VEN+R vs. B+R	23,8 (0,0-37,4); wśród pacjentów, którzy ukończyli zaplanowane leczenie: VEN+R – mediana 24,8 miesiąca, B+R – mediana 22,1 miesiąca [analiza główna <i>Seymour 2018</i> ] 36,0 [analiza zaktualizowana <i>Kater 2019</i> ] 48 [analiza zaktualizowana <i>Kater 2020</i> ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza główna</li> <li>analiza zaktualizowana (<i>Kater 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS: dane wczesne (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup)</li> <li>analiza zaktualizowana po 36,0 i 48,0 msc obserwacji (odpowiednio <i>Kater 2019</i> i <i>Kater 2020</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza w momencie oceny głównej PFS</li> </ul>

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R;<sup>^</sup> jeśli podano;<sup>‡</sup> dostępny wyłącznie abstrakt konferencyjny.

W obu analizowanych próbach dopuszczono przechodzenie pacjentów na leczenie przypisane w wyniku randomizacji do innego ramienia badania, tj. *cross-over*. Dopuszczenie opcji *cross-over* z grupy kontrolnej do grupy nowszej, skuteczniejszej terapii, częściowo niwelując różnice pomiędzy porównywanymi grupami, może zakłócać wyniki oceny długoterminowej skuteczności leczenia, w szczególności oceny OS. Nie ma natomiast wpływu na wyniki porównania PFS pod warunkiem, że zmiana leczenia dokonywana jest po wystąpieniu progresji – a taką regułę przyjęto w każdym z włączonych badań, w którym dopuszczono *cross-over*. Zestawienie badań pod względem dopuszczenia procedury *cross-over* i zastosowanej reguły zmiany terapii w badaniach włączonych do sieci porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.



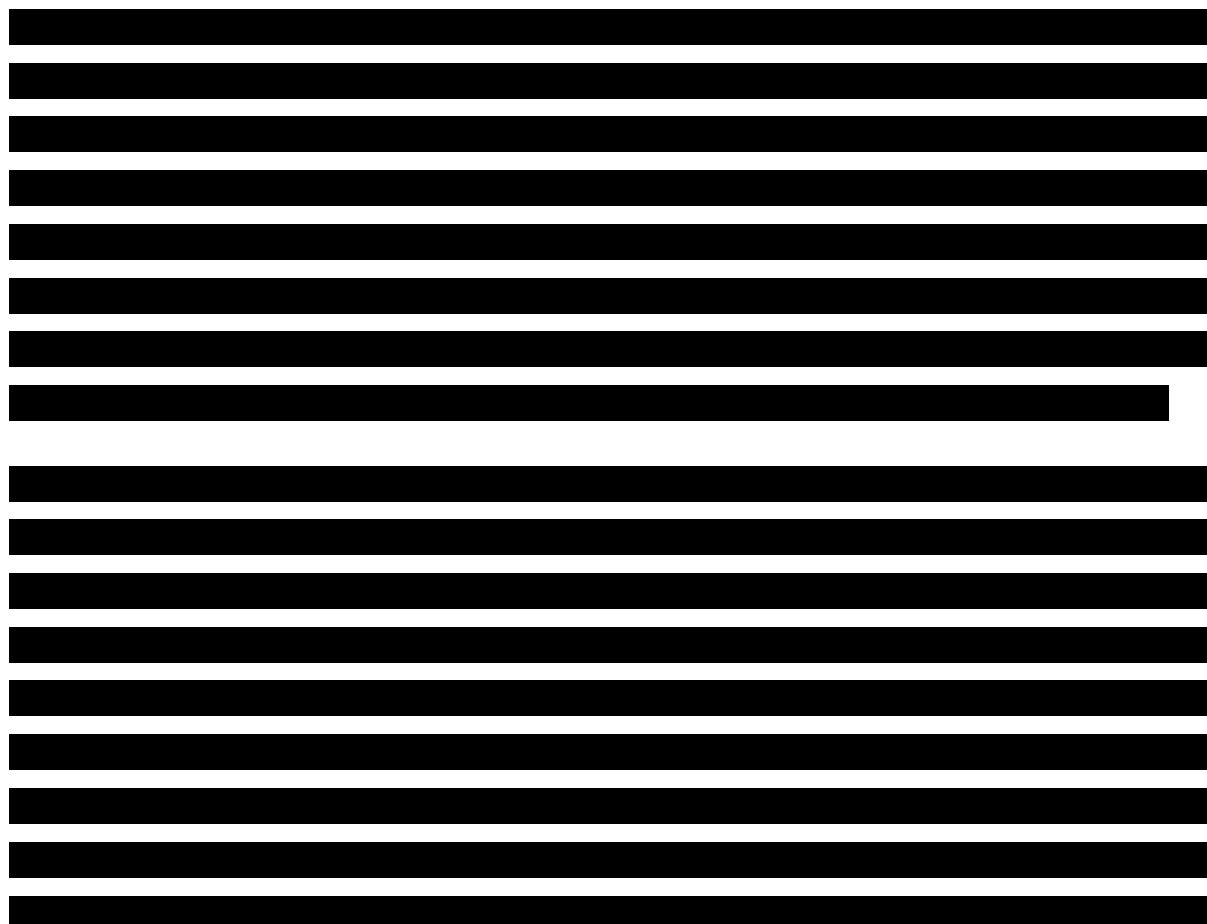
Tabela 145. Opcja *cross-over* w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Nazwa	Dostępność opcji <i>cross-over</i>	Możliwy kierunek zmiany leczenia	Reguła zmiany leczenia
ASCEND	TAK	IC → AKA	Po progresji potwierdzonej centralnie (IRC); leczenie możliwe do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.
MURANO	TAK <sup>1</sup>	B+R → VEN+R	Po progresji.

1 na podstawie opisu przedstawionego w publikacji *Kater 2020 – cross-over* umożliwiono aktualizacją protokołu badania obowiązującą od marca 2018 r.

### 8.3 Zakres przeprowadzonych analiz

Metodyka porównania pośredniego, zastosowana w ocenie populacji z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową była taka sama, jak ta przedstawiona i opisana w przypadku oceny chorych wcześniej nieleczonych (Rozdział 6.1). Podobnie jak w tamtej analizie, w porównaniu pośrednim uwzględniono najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności: PFS, OS oraz ORR, a także ocenę bezpieczeństwa.



Podobnie jak w analizie chorych wcześniej nieleczonych, przeprowadzono analizy wrażliwości – testowano głównie uwzględnienie danych z dłuższych dostępnych okresów obserwacji oraz wpływ uwzględnienia wyników dla całej grupy kontrolnej badania *ASCEND* (leczenie z wyboru lekarza, IC).

## 8.4 Skuteczność kliniczna

### 8.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

#### 8.4.1.1

Wykres 72.

Tabela 146.

---

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

Tabela 147.

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

Wykres 73.

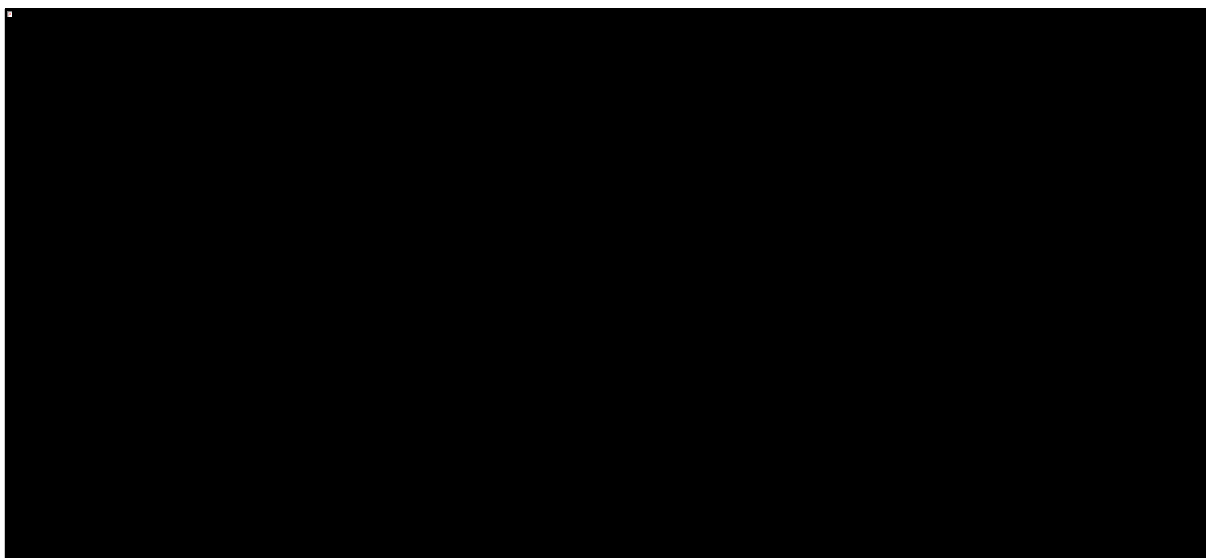


Tabela 148.



The table area is mostly redacted with black bars. Only the header row and three data rows are partially visible, showing empty cells. Below the table, there are three horizontal black bars.

Wykres 74. [Redacted]



8.4.1.2 [Redacted]

W [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Wykres 75. [Redacted]



Tabela 149.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Tabela 150.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Wykres 76.

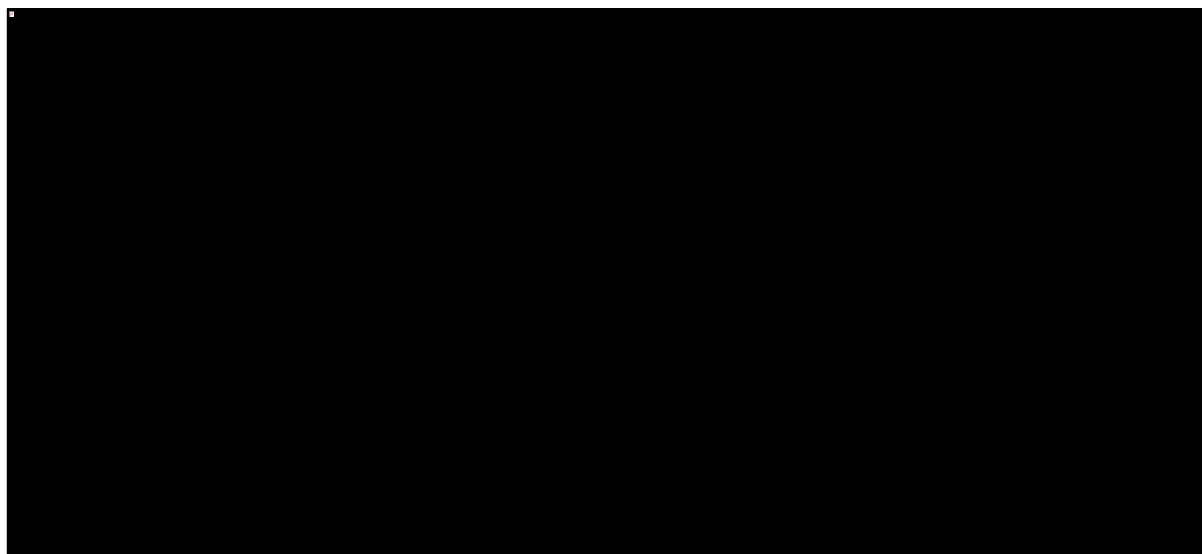


Tabela 151.



The table is mostly redacted with black boxes. Only a few small black squares are visible in the cells, and the header row is highlighted in light blue.

Wykres 77.

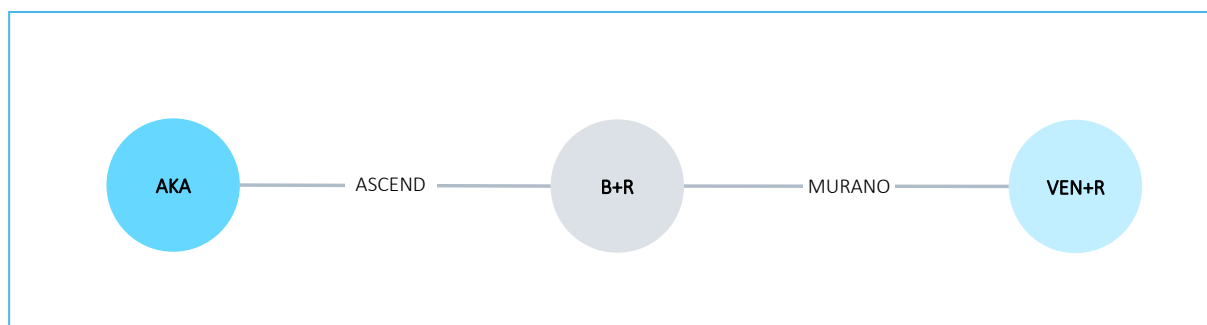


### 8.4.1.3 Populacja ogólna

#### 8.4.1.3.1 Analiza podstawowa

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej chorych na oporną lub nawrotową białaczkę limfocytową. W obliczeniach uwzględniono dwa badania, *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające porównać pośrednio akalabrutynib z terapią skojarzoną wenetoklaksu i rytuksymabu przez wspólny komparator B+R.

Wykres 78. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 152. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	NO	16,9 (11,6; NO)	0,36 (0,19; 0,69)	-1,0217 (0,3290)
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	NO	18,1	0,19 (0,13; 0,28)	-1,6607 (0,1957)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1-\alpha/2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności,  $\alpha$  – poziom istotności;

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Model efektów stałych (*fixed*) uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC oraz węższe przedziały wiarygodności. Pogrubioną czcionką wyróżniono porównanie z komparatorem wybranym w niniejszej analizie (VEN+R) oraz istotnie statystycznie wyniki.

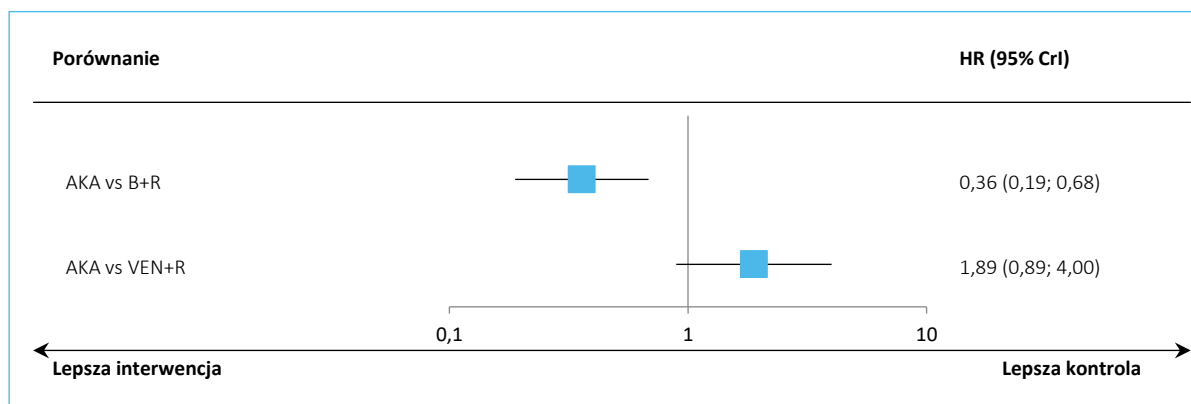
Tabela 153. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 2,187	Model random DIC = 2,196
AKA vs B+R	<b>0,36 (0,19; 0,68)</b>	0,36 (0,04; 3,15)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,89 (0,89; 4,00)	1,90 (0,10; 37,19)

W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 1,89 (95% CrI: 0,89; 4,00).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 79. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).



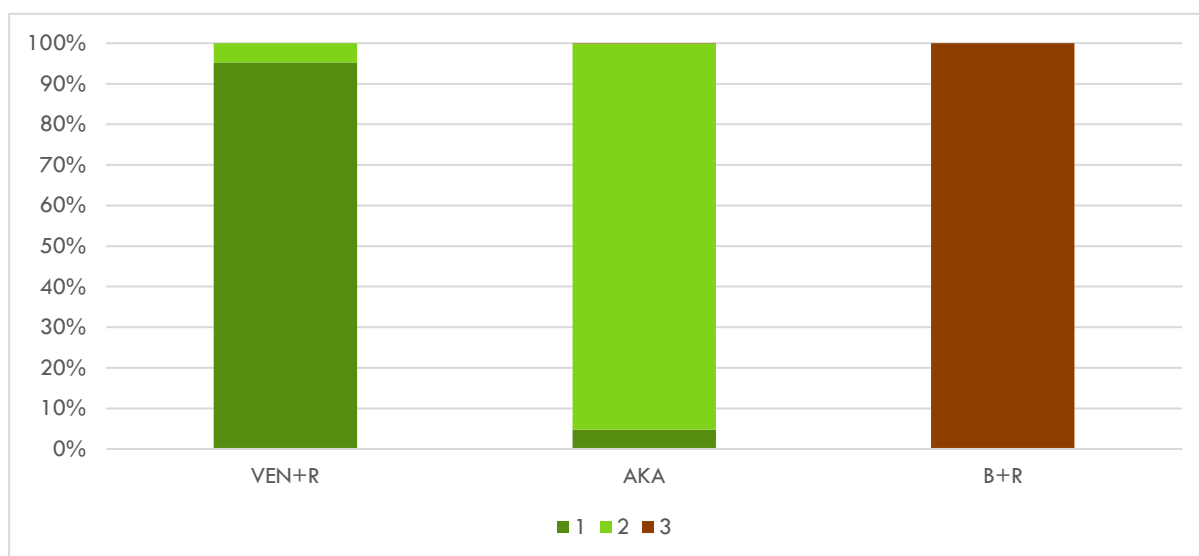
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 154. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	95,3%	4,7%	0,0%	97,6%
AKA	4,7%	95,2%	0,1%	52,3%
B+R	0,0%	0,1%	99,9%	0,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia terapią nr 2 (za schematem VEN+R) – 95,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 52,3%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

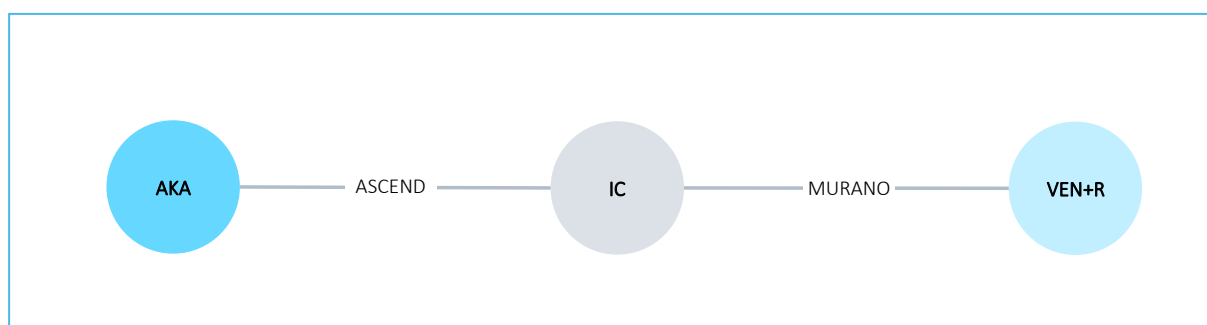
Wykres 80. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).



#### 8.4.1.3.2 Analiza wrażliwości 1

W analizie wrażliwości nr 1 testowano, w jaki sposób na wyniki podstawowego wariantu obliczeń wpłynie założenie, że cała grupa kontrolna badania *ASCEND* (tzn. pacjenci otrzymujący ogólnie leczenie z wyboru lekarza, IC) będzie reprezentowała efekt terapeutyczny B+R, co umożliwiło uwzględnienie danych dla większej liczby pacjentów z badania *ASCEND*. Podejście to zakładało, że terapie B+R oraz IDE+R, stosowane w ramieniu IC badania *ASCEND*, są równoważne.

Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej. Wspólną grupę kontrolną leczenia oznaczono w tym porównaniu jako IC: w próbie *ASCEND* była

to grupa obejmująca pacjentów leczonych schematami B+R oraz IDE+R, natomiast w badaniu *MURANO* – leczonych schematem B+R.

Tabela 155. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	IC	NO	16,5 (14; 17,1)	0,31 (0,20; 0,49)	-1,1712 (0,2286)
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	IC	NO	18,1	0,19 (0,13; 0,28)	-1,6607 (0,1957)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1-\alpha/2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności,  $\alpha$  – poziom istotności;

Wskaźnik DIC był znacznie niższy w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*), dlatego uznano, że model ten lepiej przybliżał analizowane dane. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki oraz porównania z interwencjami uznanymi za komparatory w niniejszej analizie.

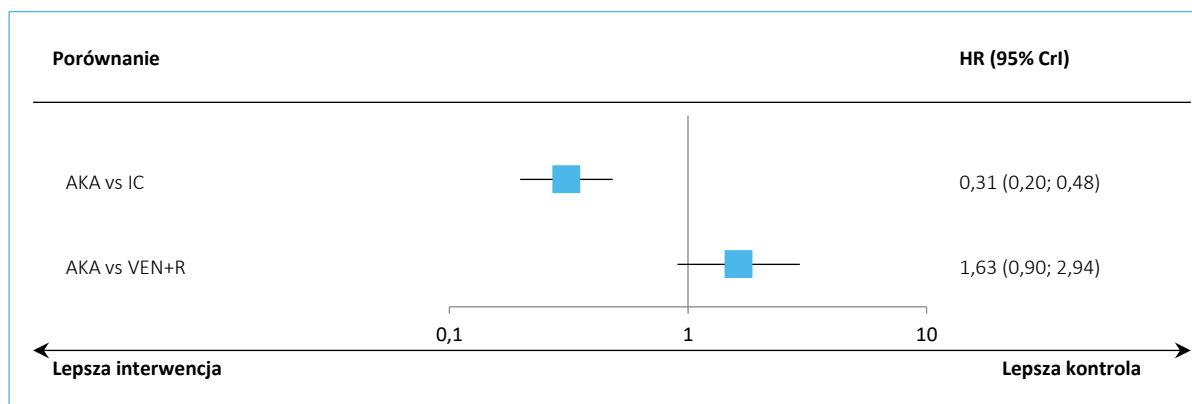
Tabela 156. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 1,459	Model random DIC = 1,467
AKA vs IC	<b>0,31 (0,20; 0,48)</b>	0,31 (0,04; 2,61)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,63 (0,90; 2,94)	1,64 (0,08; 31,44)

Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną co analiza podstawowa – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami AKA oraz VEN+R, HR = 1,63 (95% CrI: 0,90; 2,94).

Wyniki uzyskane w ramach modelu *fixed* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 82. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

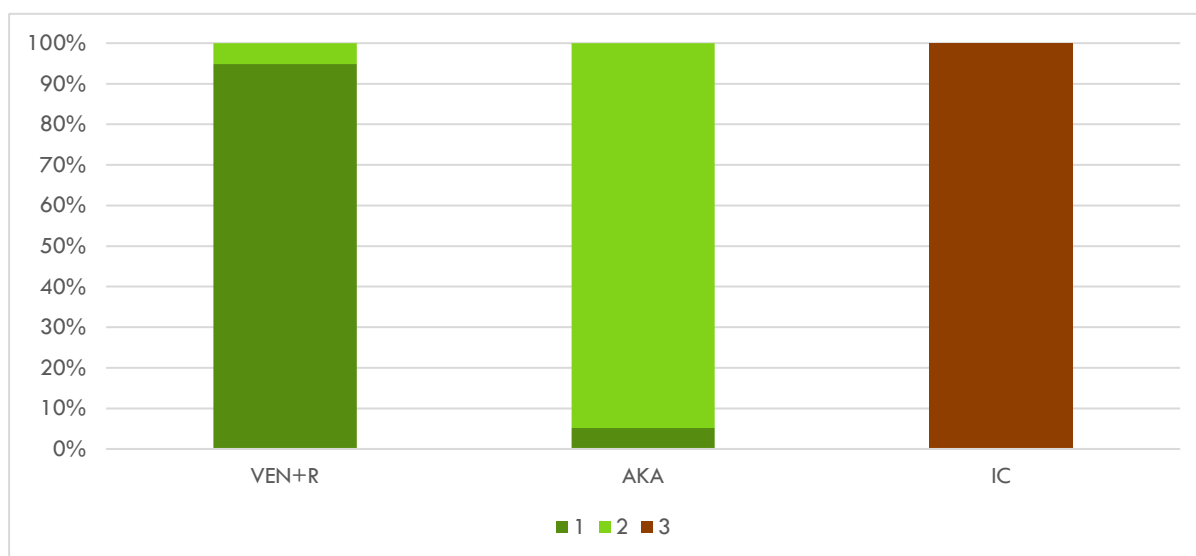


W tabeli i na wykresie poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 157. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	94,8%	5,2%	0,0%	97,4%
AKA	5,2%	94,8%	0,0%	52,6%
IC	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

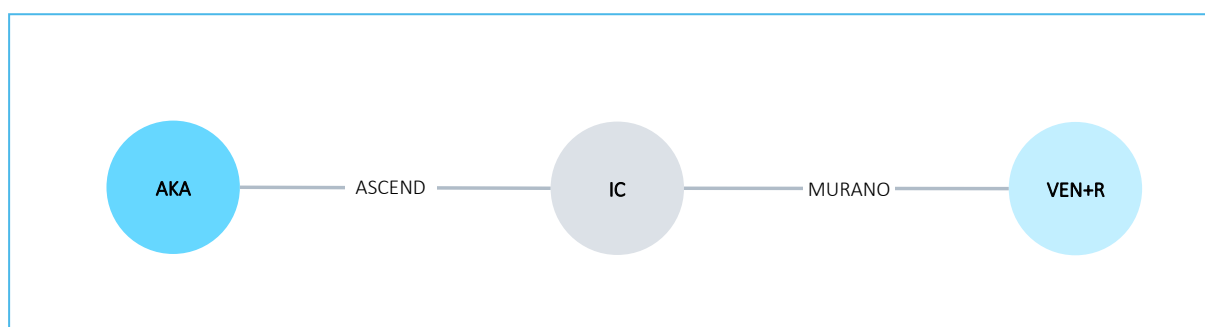
Wykres 83. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).



#### 8.4.1.3.3 Analiza wrażliwości 2

W analizie wrażliwości nr 2 dla oceny PFS w populacji ogólnej badań testowano wpływ uwzględnienia danych dla PFS z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji uwzględnianych badań. Po stronie badania *ASCEND* uwzględniono dane z końcowej analizy opisanej w doniesieniu konferencyjnym *Ghia 2020a*, natomiast po stronie badania *MURANO* wykorzystano dane z publikacji *Kater 2020*. Sieć porównania pośredniego była taka sama jak w analizie podstawowej i została podsumowana na wykresie poniżej.

Wykres 84. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 158. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
ASCEND	Ghia 2020a	AKA	IC	NO	16,8	0,27 p < 0,0001	-1,0217 (0,3290)
MURANO	Kater 2020	VEN+R	IC	bd.	bd.	0,19 (0,14; 0,25)	-1,6607 (0,1479)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1 - \alpha / 2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności,  $\alpha$  – poziom istotności. W przypadku badania ASCEND, SE dla lnHR obliczono na podstawie wartości p, według wzoru: SE = lnHR/wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa p/2.

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (*fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane, z uwagi na nieco niższy wynik parametru DIC oraz węższe przedziały wiarygodności. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

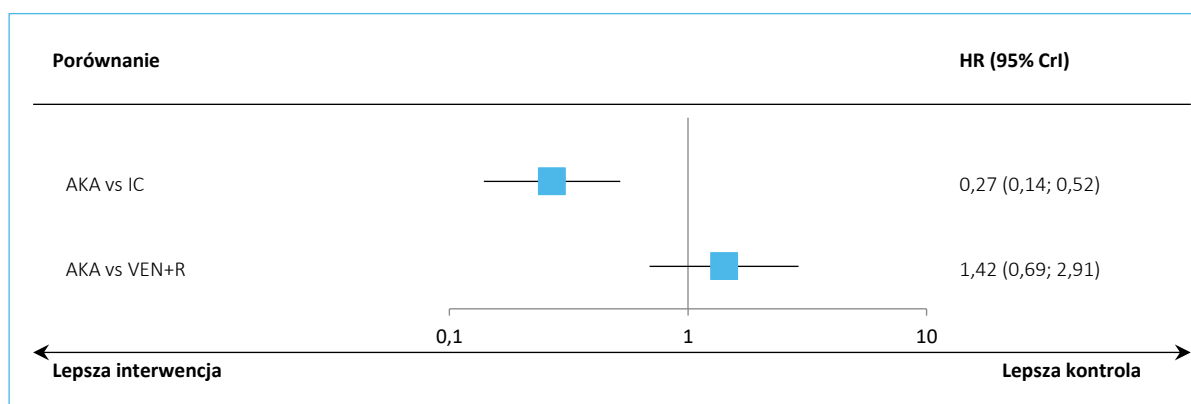
Tabela 159. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 1,672	Model random DIC = 1,682
AKA vs IC	<b>0,27 (0,14; 0,52)</b>	0,27 (0,03; 2,37)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,42 (0,69; 2,91)	1,43 (0,07; 27,80)

Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną co analiza podstawowa: HR = 1,42 (95% CrI: 0,69; 2,91), analiza wrażliwości potwierdzała więc wyniki analizy podstawowej.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 85. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).



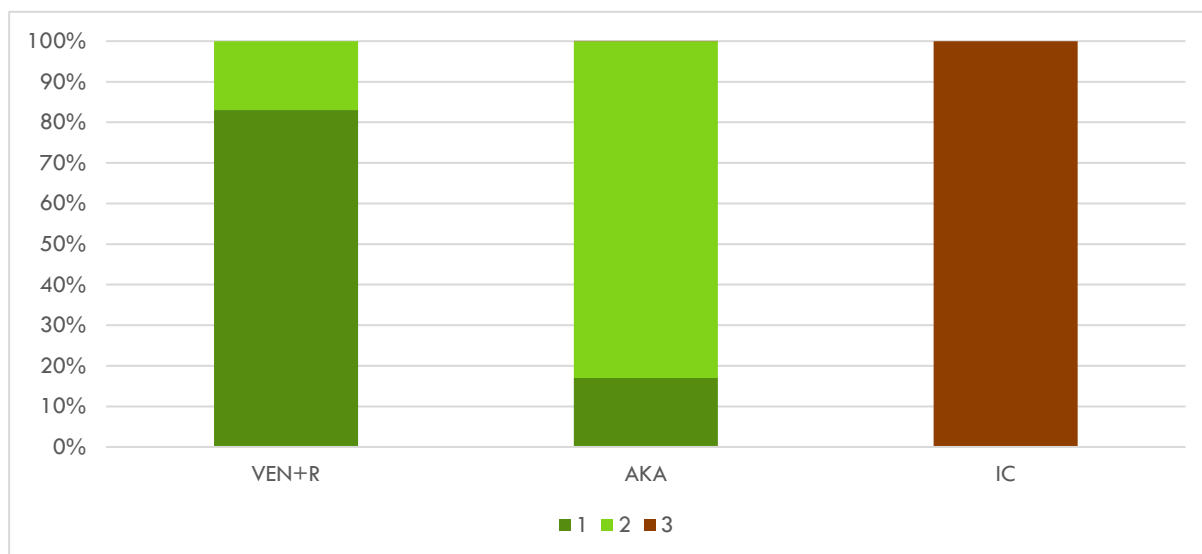
W tabeli poniżej oraz na wykresie podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 160. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	83,0%	17,0%	0,0%	91,5%
AKA	17,0%	83,0%	0,0%	58,5%
IC	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%



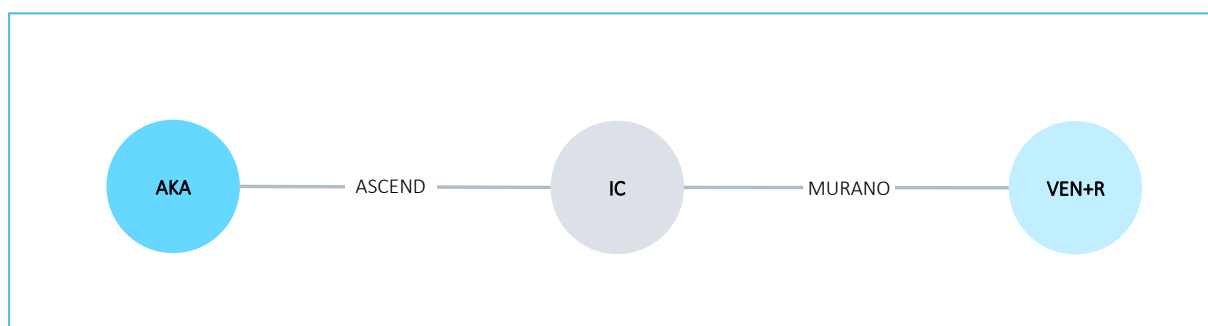
Wykres 86. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2).



#### 8.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w tych badaniach podsumowano na wykresie poniżej. Uwzględniono w niej dwa badania: *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające na porównanie pośrednie terapii AKA oraz VEN+R. Porównanie przeprowadzono w ogólnej populacji uwzględnionych badań. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC).

Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 161. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim OS, populacja ogólna badań.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Mediana PFS, interwencja [miesiące]	Mediana PFS, kontrola [miesiące]	HR (95% CI)	lnHR (SE <sup>^</sup> )
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	IC	NO	NO	0,84 (0,42; 1,66)	-0,1744 (0,3506)
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	IC	bd.	bd.	0,48 (0,25; 0,90)	-0,7340 (0,3268)

<sup>^</sup> obliczany ze wzoru =  $(\ln DCI - \ln GCI) / (2 * \text{wartość odwrotnej dystrybuanty dla standardowego rozkładu normalnego dla prawdopodobieństwa } 1-\alpha/2)$ ; ln – logarytm naturalny, DCI – dolna granica przedziału ufności, GCI – górna granica przedziału ufności,  $\alpha$  – poziom istotności;

Wyniki porównania pośredniego oceny przeżycia całkowitego (OS) dla porównania akalabrutynibu stosowanego w monoterapii, z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC, za lepiej dopasowującą analizowane dane uznano model efektów stałych (*fixed*), i jego wyniki opisano szczegółowo poniżej. W przypadku wyników rezultaty istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką, podobnie jak porównania z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie.

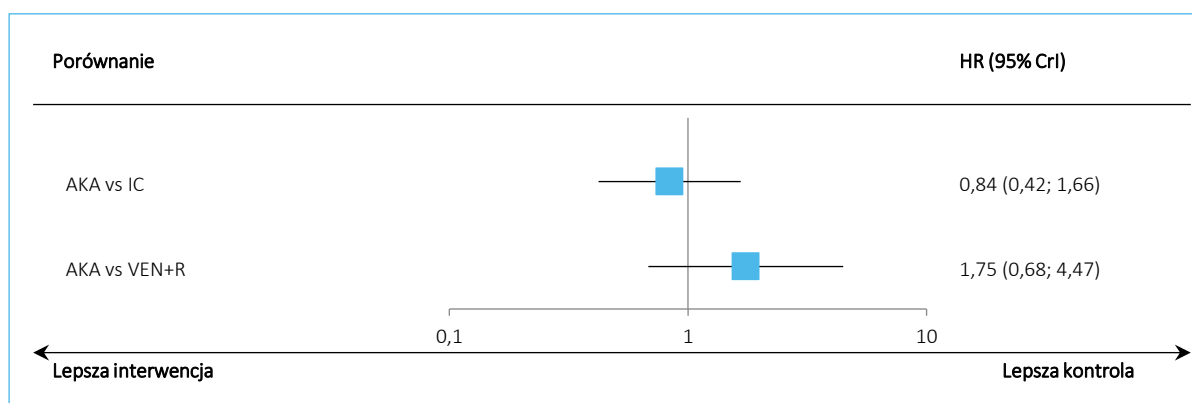
Tabela 162. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.

Porównanie	Średnia HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,339	Model random DIC = 3,349
AKA vs IC	0,84 (0,42; 1,66)	0,84 (0,21; 3,40)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>1,75 (0,68; 4,47)</b>	1,76 (0,25; 12,21)

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu chorych leczonych AKA, w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię VEN+R: HR = 1,75 (95% CrI: 0,68; 4,47).

Wyniki porównania pośredniego dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 88. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.



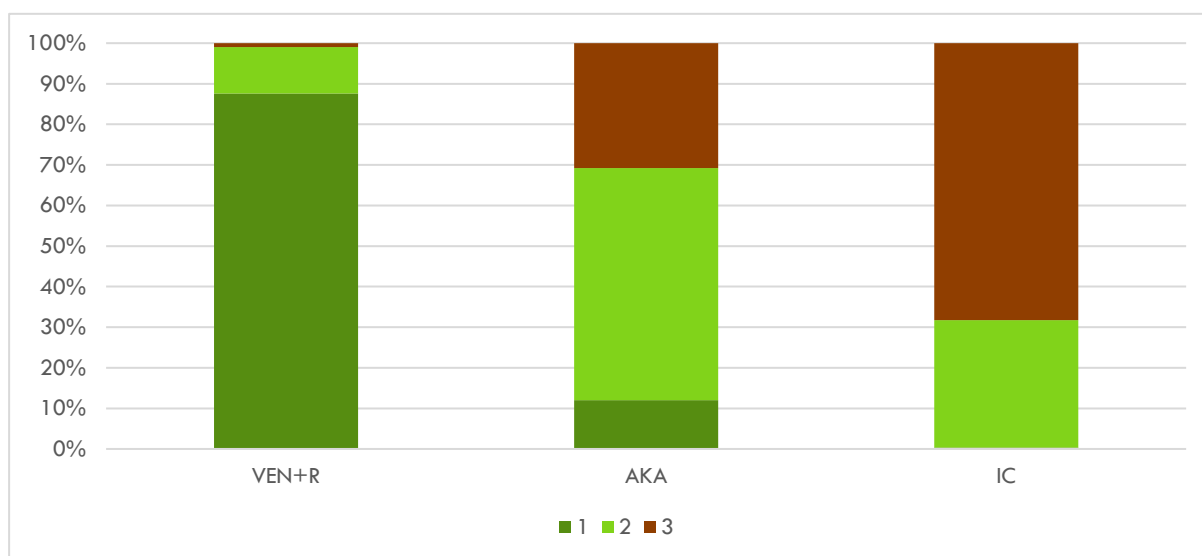
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 163. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza OS w populacji ogólnej badań.

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	87,6%	11,4%	1,0%	93,3%
AKA	12,0%	57,2%	30,8%	40,6%
IC	0,4%	31,4%	68,3%	16,1%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą terapią – 57,2%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 40,6%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 89. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza OS w populacji ogólnej badań.

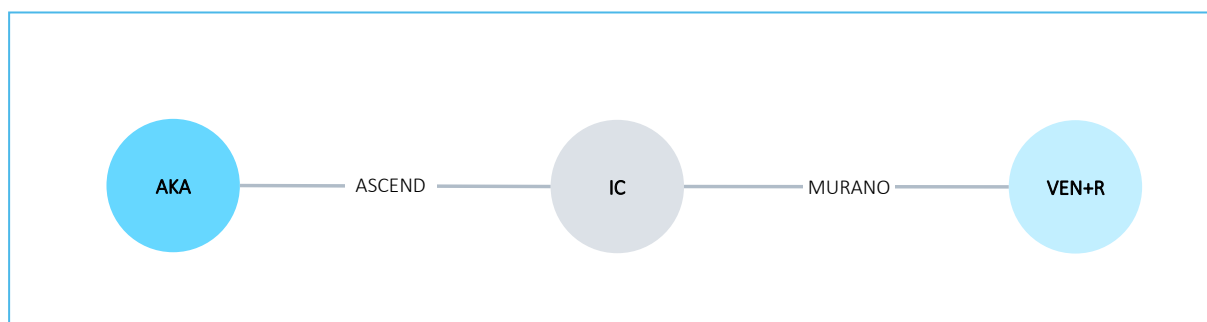


### 8.4.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

#### 8.4.3.1.1 Analiza podstawowa

Na wykresie poniżej podsumowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przeprowadzonej dla oceny prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Uwzględniono dwa badania: *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające na porównanie terapii AKA oraz VEN+R. Porównanie przeprowadzono w ogólnej populacji uwzględnionych badań. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC).

Wykres 90. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	ORR, n/N (%)
ASCEND	Ghia 2020	AKA	126/155 (81,3%)
		IC	117/155 (75,5%)
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	179*/194 (92,3%)
		IC	141*/195 (72,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

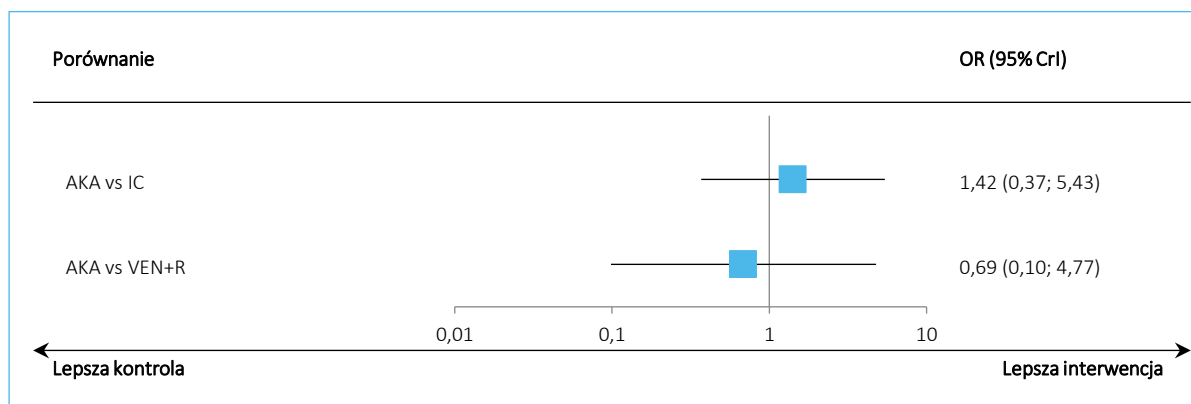
Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono porównania akalabrutynibu z interwencjami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, a także istotne statystycznie wyniki. Z uwagi na fakt, że wartość parametru DIC była nieco niższa w przypadku modelu efektów losowych (*random*), a uzyskane przedziały wiarygodności były spójne, model ten uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 165. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 27,607	Model random DIC = 27,554
AKA vs IC	1,42 (0,82; 2,46)	1,42 (0,37; 5,43)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,69 (0,28; 1,66)	0,69 (0,10; 4,77)

W porównaniu terapii AKA z terapią VEN+R w populacji ogólnej analizowanych badań, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR = 0,69 (95% CrI: 0,10; 4,77). Wyniki modelu *random* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 91. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



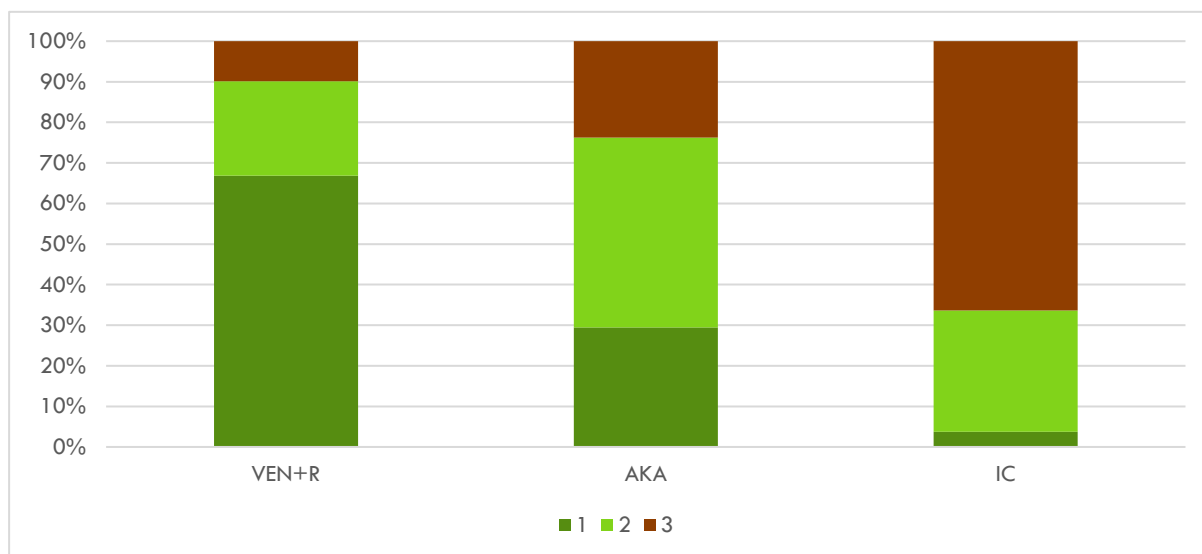
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 166. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	66,8%	23,3%	9,9%	78,5%
AKA	29,5%	46,8%	23,8%	52,8%
IC	3,7%	29,9%	66,3%	18,7%

Wśród 3 analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą najlepszą terapią – 46,8%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 52,8%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

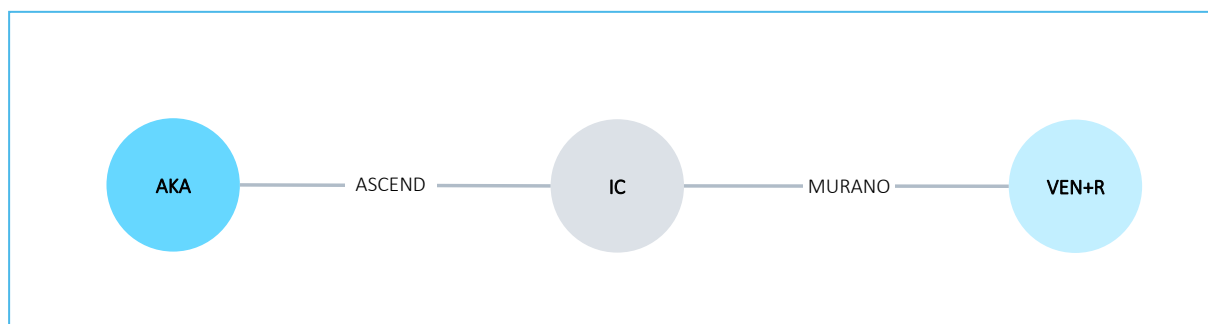
Wykres 92. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).



#### 8.4.3.1.2 Analiza wrażliwości 1

W analizie wrażliwości dla oceny ORR wykorzystano najnowsze dostępne dane z analizowanych badań – w praktyce, wykorzystano nowsze dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a* dla badania *ASCEND*. Sieć zależności prezentowała się tak samo, jak w wariancie podstawowym analizy.

Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, wraz z obliczonymi wartościami wykorzystanymi bezpośrednio w modelu obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 167. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	ORR, n/N (%)
ASCEND	Ghia 2020a	AKA	124*/155 (80,0%)
		IC	130*/155 (84,0%)
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	179*/194 (92,3%)
		IC	141*/195 (72,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono porównania akalabrutynibu z interwencjami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie, a także istotne statystycznie wyniki. Z uwagi na fakt, że wartość parametru DIC była nieco niższa w przypadku modelu efektów losowych (*random*), a uzyskane przedziały wiarygodności były spójne, model ten uznano za lepiej dopasowujący analizowane dane.

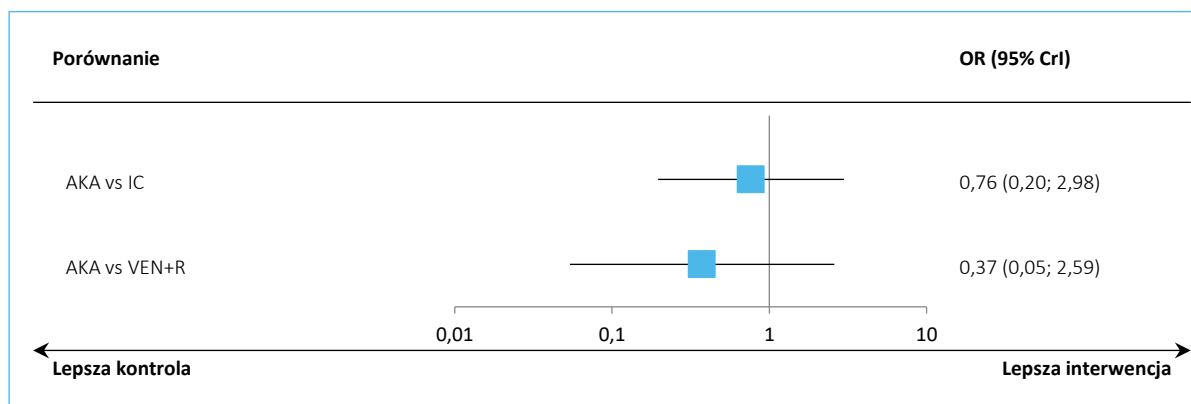
Tabela 168. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 27,339	Model random DIC = 27,314
AKA vs IC	0,76 (0,42; 1,37)	0,76 (0,20; 2,98)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>0,37 (0,15; 0,92)</b>	0,37 (0,05; 2,59)

W przeprowadzonej analizie wrażliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą AKA oraz grupą VEN+R: OR = 0,37 (95% CrI: 0,05; 2,59). Wyniki modelu *random* przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.



Wykres 94. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



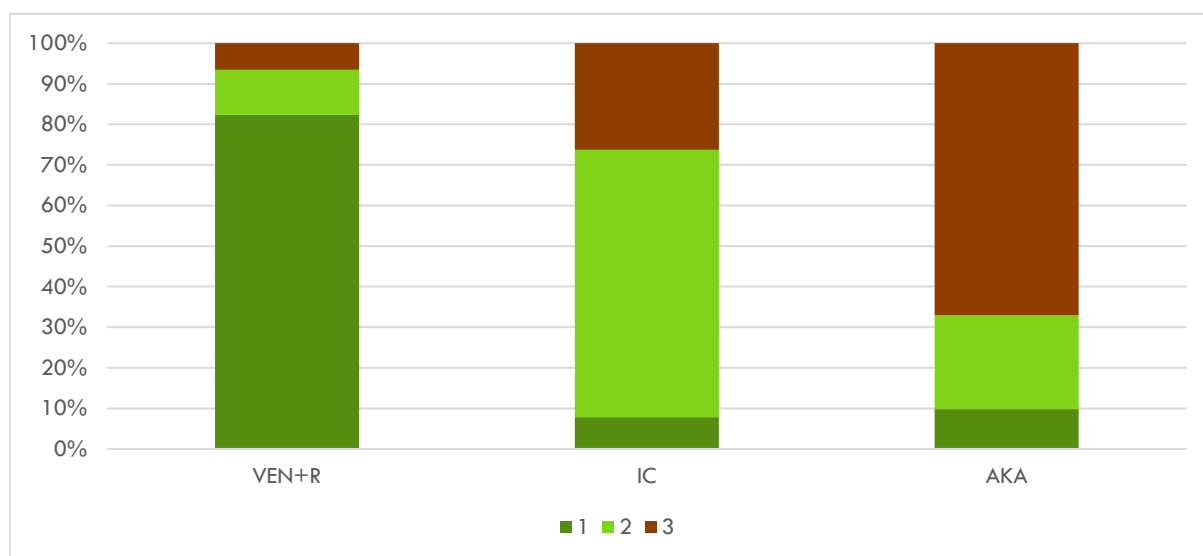
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności.

Tabela 169. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).

Lek/ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	82,3%	11,1%	6,6%	87,9%
IC	7,9%	65,8%	26,3%	40,8%
AKA	9,8%	23,1%	67,1%	21,4%

Wśród 3 analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 67,1%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 21,4%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 95. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).



## 8.5 Bezpieczeństwo

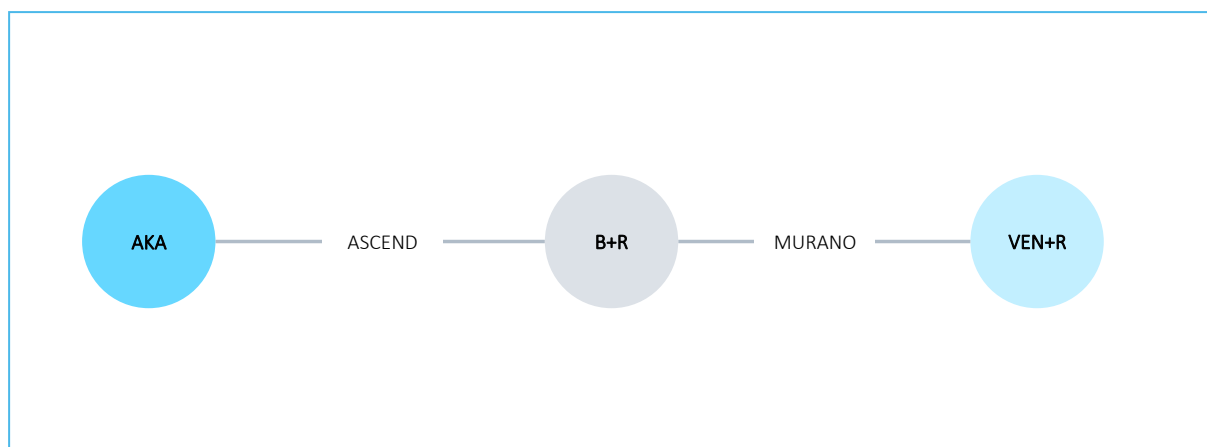
U chorych na nawrotową lub oporną CLL porównanie akalabrutynibu (AKA) z ibrutynibem (IBR) przeprowadzono na podstawie wyników badania *ELEVATE-RR* bezpośrednio porównującego obydwie leki, natomiast porównanie AKA z wenetoklaksem + rytuksymabem (VEN+R) zostało wykonane w sposób pośredni, ze względu na brak badania bezpośredniego porównującego obydwie terapie. Porównanie pośrednie wykonano poprzez wspólny komparator, terapię bendamustyną + rytuksymab (B+R), w którym wykorzystano dane z dwóch badań: *ASCEND*, porównującego AKA z terapią z wyboru lekarza (jedną z opcji było skojarzenie B+R, dla którego dostępnego były wyniki oceny bezpieczeństwa), i *MURANO*, porównującego skojarzenie B+R z VEN+R. Ocenę bezpieczeństwa zaplanowano dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji, dla zdarzeń niepożądanych powtarzających się w obydwu badaniach. Planowano przeprowadzenie porównania pośredniego dla częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), ciężkich (*serious*) AEs, AEs o nasileniu 3-4 stopnia, AEs prowadzących do zgonu, a także dla poszczególnych AEs. W przypadku gdy w którejś ze zdarzeń odnotowano u wszystkich pacjentów lub gdy w jednej z grup odnotowano 0 zdarzeń lub 1 nie dało się wykonać obliczeń.

Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2020* (mediana okresu obserwacji 16,1 miesięcy) oraz z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*, w którym zaprezentowano wyniki z dłuższego okresu obserwacji – o medianie 22,0 miesięcy (każdorazowo zaznaczono, że dane pochodzą z tego doniesienia), natomiast z badania *MURANO* z suplementu do publikacji *Seymour 2018* (wyniki dla okresu obserwacji

o medianie 23,8 miesiący), a dane dotyczące poszczególnych AEs o nasileniu 3-4 z suplementu do publikacji *Kater 2020* (dłuższy okres obserwacji – mediana 48 miesięcy).

Sieć zależności, którą tworzyły uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej (dla każdego ocenianego zdarzenia niepożądanego sieć wyglądała w ten sposób).

Wykres 96. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 8.5.1 SAEs

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 170. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				N	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	44	154	28,6%	9	35	25,7%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	90	194	46,4%	81	188	43,1%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano

bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie.

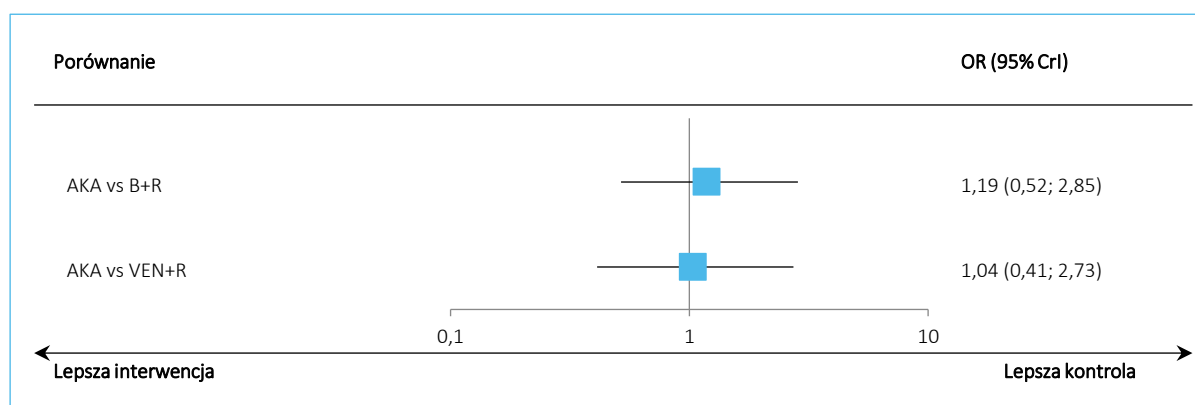
Tabela 171. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 28,518	Model random DIC = 28,447
AKA vs B+R	1,19 (0,52; 2,85)	1,20 (0,28; 5,28)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,04 (0,41; 2,73)	1,05 (0,15; 7,55)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania SAEs w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik był nieistotny statystycznie, OR = 1,04 (95% CrI: 0,41; 2,73).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 97. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



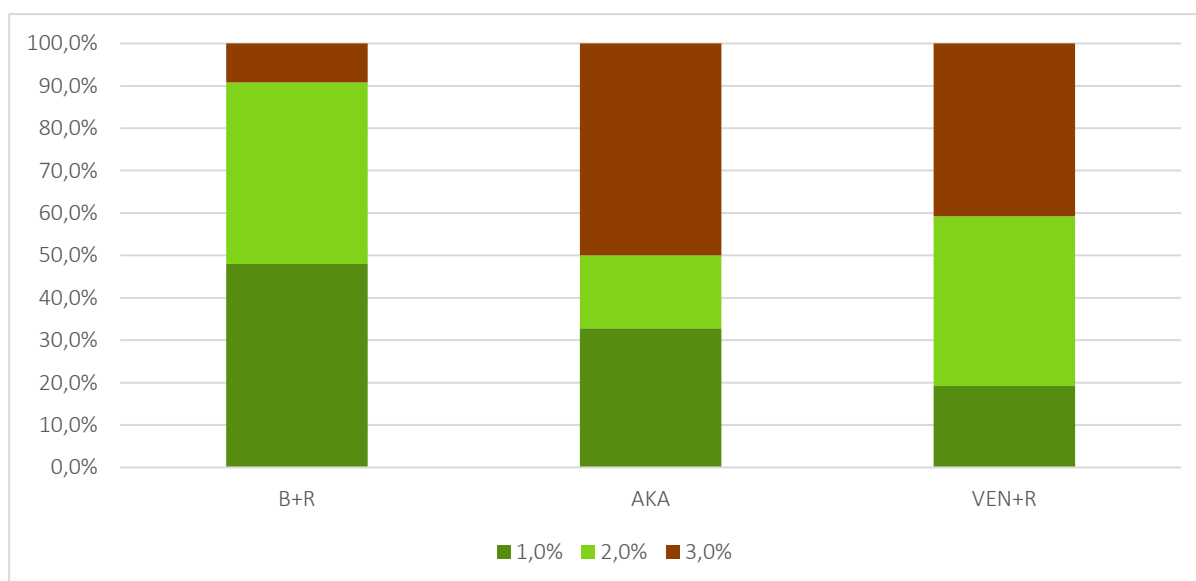
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 172. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	48,0%	42,8%	9,2%	69,4%
AKA	32,8%	17,2%	50,0%	41,4%
VEN+R	19,2%	40,0%	40,8%	39,2%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 50,0%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 41,4%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 98. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.1.1 Ciężkie zapalenie płuc

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 173. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	8	154	5,2%	1	35	2,9%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	16	194	8,2%	15	188	8,0%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

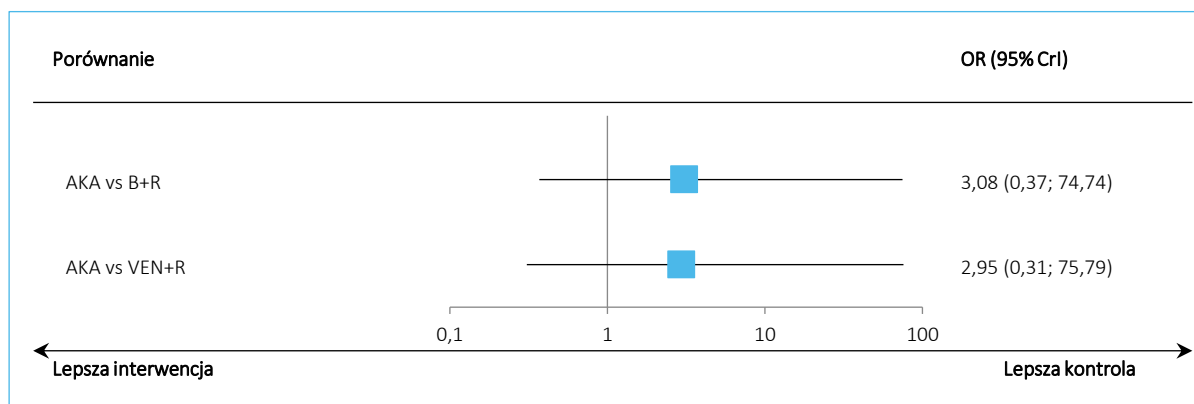
Tabela 174. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 22,983</u>	DIC = 22,884
AKA vs B+R	3,08 (0,37; 74,74)	3,00 (0,27; 75,94)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>2,95 (0,31; 75,79)</b>	2,88 (0,17; 94,25)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze statystycznie nieistotnym zwiększeniem częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 2,95 (95% CrI: 0,31; 75,79).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 99. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



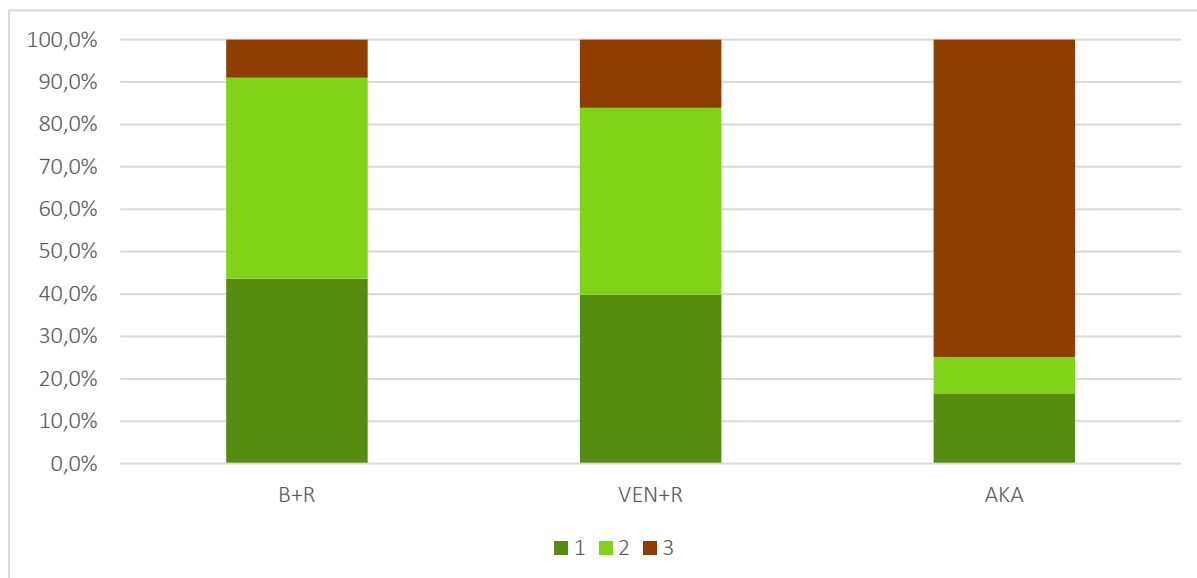
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 175. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	43,6%	47,4%	9,0%	67,3%
VEN+R	39,8%	44,1%	16,1%	61,9%
AKA	16,6%	8,5%	74,9%	20,8%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 74,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 20,8%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 100. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.1.2 Gorączka o ciężkim przebiegu

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 176. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	1	154	0,6%	1	35	2,9%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	5	194	2,6%	13	188	6,9%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.



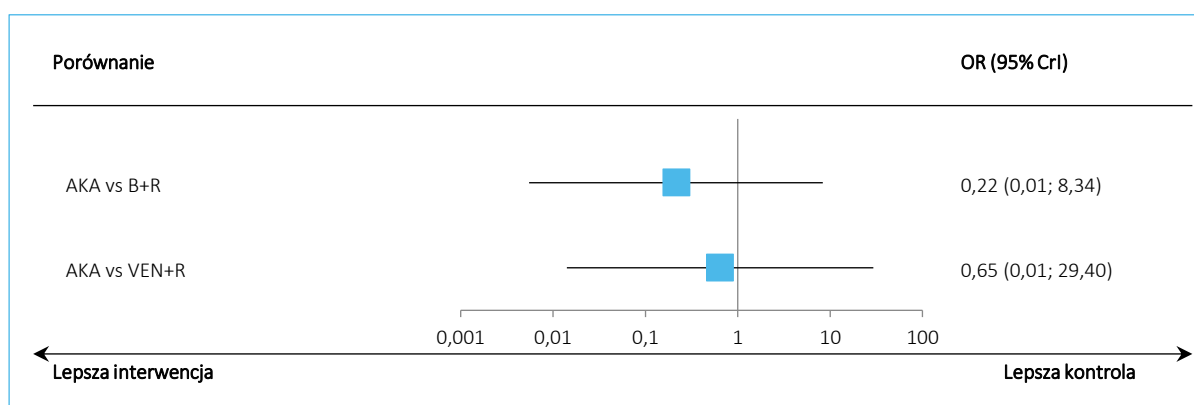
Tabela 177. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 19,872	Model random DIC = 19,876
AKA vs B+R	0,22 (0,01; 8,34)	0,22 (0,00; 9,27)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,65 (0,01; 29,40)	0,65 (0,01; 37,83)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, choć wynik był nieistotny statystycznie, OR = 0,65 (95% CrI: 0,01; 29,40).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 101. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiej gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



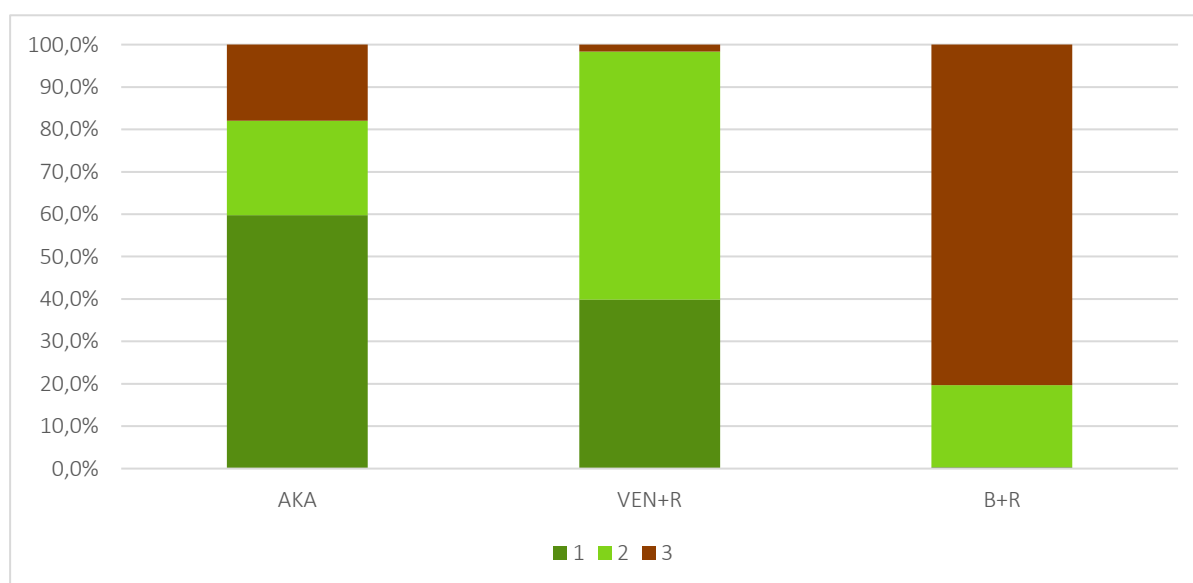
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 178. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	59,8%	22,3%	18,0%	70,9%
VEN+R	39,9%	58,5%	1,7%	69,1%
B+R	0,4%	19,3%	80,4%	10,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 59,8%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 70,9%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 102. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiej gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.1.3 Ciężka niedokrwistość

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania ciężkiej niedokrwistości w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 179. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	1	154	0,6%	1	35	2,9%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	3	194	1,5%	5	188	2,7%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

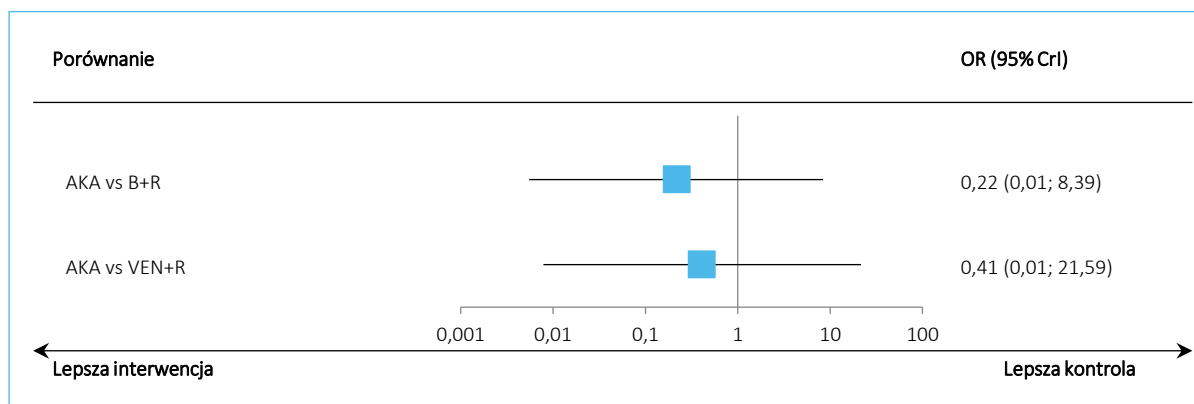
Tabela 180. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 18,526</u>	DIC = 18,533
AKA vs B+R	0,22 (0,01; 8,39)	0,22 (0,00; 10,17)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,41 (0,01; 21,59)	0,41 (0,01; 30,02)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania ciężkiej niedokrwistości w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, choć wynik nie był istotny statystycznie, OR = 0,41 (95% CrI: 0,01; 21,59).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 103. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



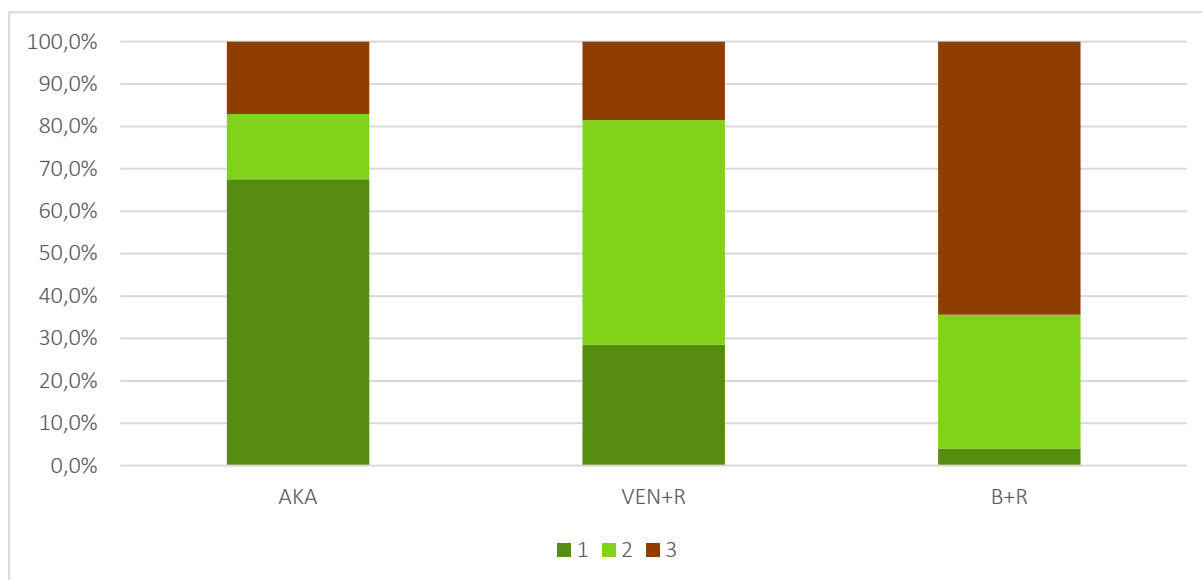
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 181. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	67,5%	15,4%	17,0%	75,3%
VEN+R	28,5%	53,0%	18,5%	55,0%
B+R	3,9%	31,6%	64,4%	19,7%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 67,5%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 75,3%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 104. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.2 AEs o nasileniu 3-4 stopnia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 182. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	44	154	28,6%	9	35	25,7%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	90	194	46,4%	81	188	43,1%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

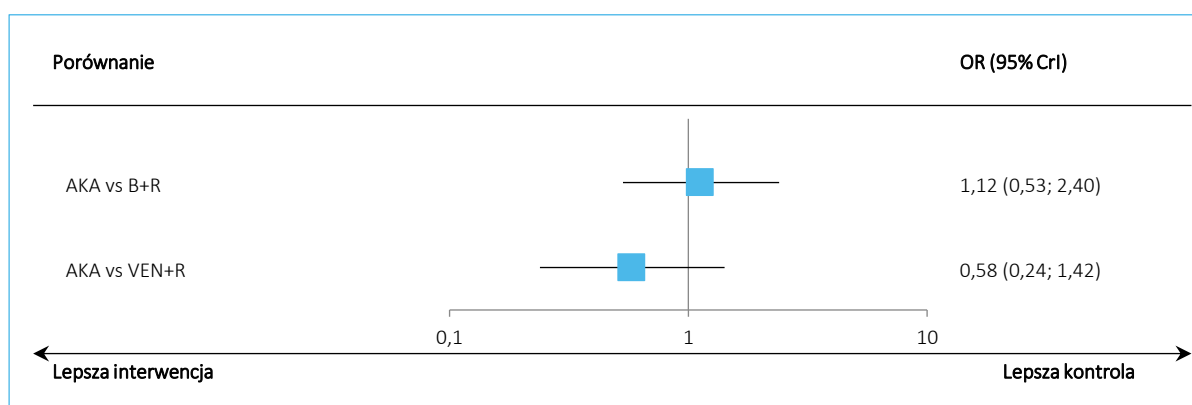
Tabela 183. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 28,269	Model random DIC = 28,262
AKA vs B+R	1,12 (0,53; 2,40)	1,12 (0,27; 4,67)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,58 (0,24; 1,42)	0,58 (0,08; 4,04)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 0,58 (95% CrI: 0,24; 1,42).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 105. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



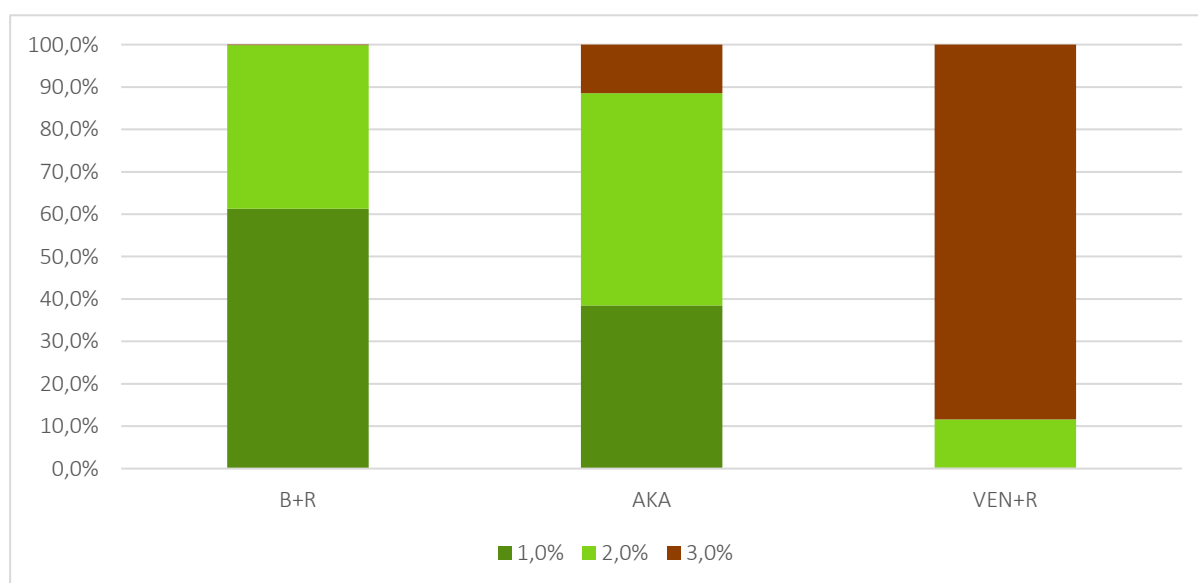
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 184. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	61,3%	38,6%	0,1%	80,6%
AKA	38,5%	50,1%	11,5%	63,5%
VEN+R	0,2%	11,4%	88,4%	5,9%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą terapią – 50,1%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 63,5%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 106. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.2.1 Neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a* oraz publikacji *Kater 2020*.

Tabela 185. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	26	154	16,9%	12	35	34,3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	114	194	58,8%	75	188	39,9%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

Tabela 186. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

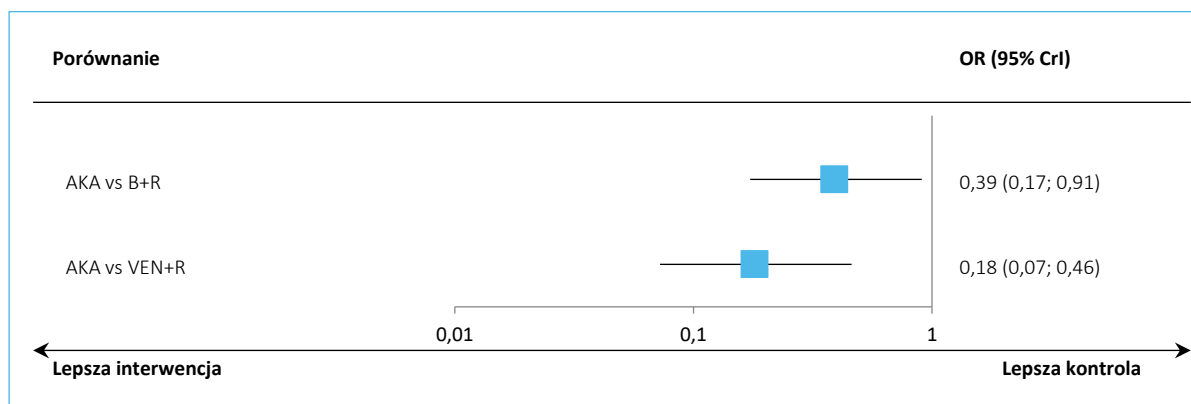
Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 28,240</u>	DIC = 28,252
AKA vs B+R	0,39 (0,17; 0,91)	0,39 (0,09; 1,72)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>0,18 (0,07; 0,46)</b>	0,18 (0,03; 1,31)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania **neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia** w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, **OR = 0,18 (95% CrI: 0,07; 0,46)**.

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.



Wykres 107. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



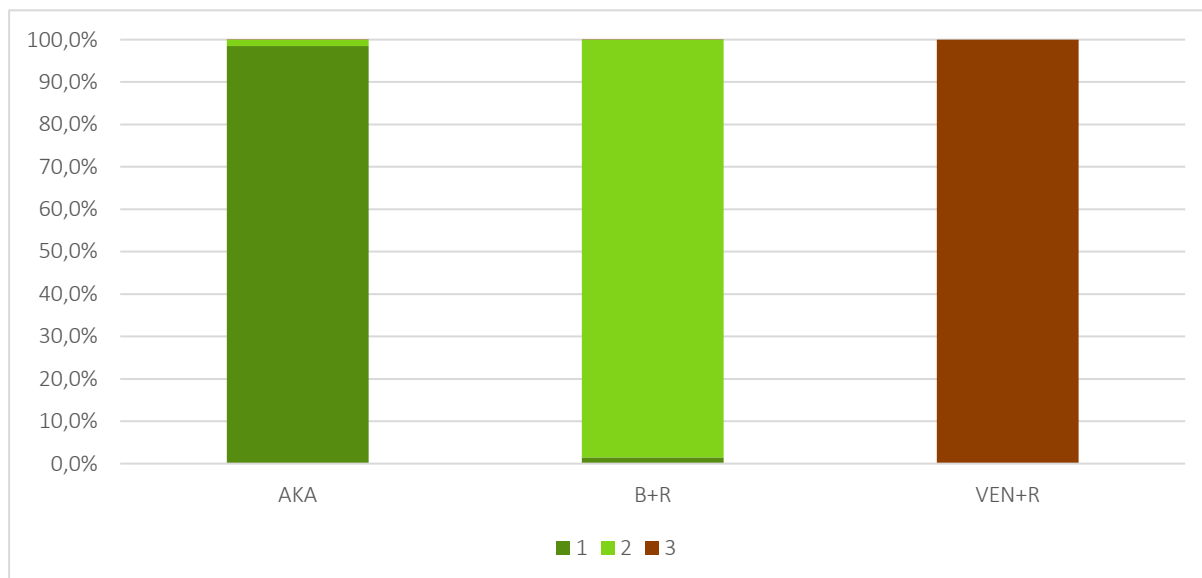
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 187. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	98,5%	1,5%	0,0%	99,2%
B+R	1,5%	98,5%	0,0%	50,7%
VEN+R	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 98,5%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 99,2%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 108. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.2.2 Zapalenie płuc o nasileniu 3-4 stopnia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a* oraz publikacji *Kater 2020*.

Tabela 188. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	8	154	5,2%	1	35	2,9%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	10	194	5,2%	15	188	8,0%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w

tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

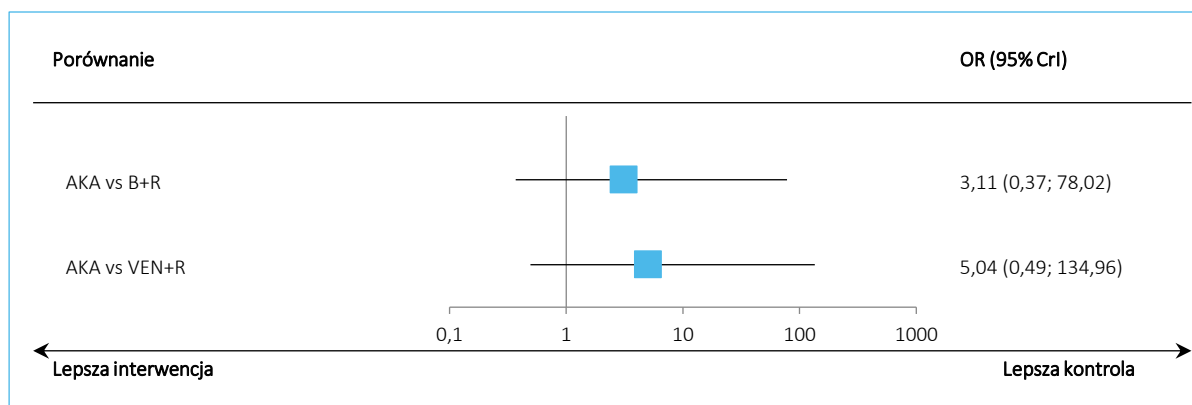
Tabela 189. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 22,594	Model random DIC = 22,519
AKA vs B+R	3,11 (0,37; 78,02)	3,14 (0,27; 83,35)
<b>AKA vs VEN+R</b>	5,04 (0,49; 134,96)	5,08 (0,28; 176,97)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie, OR = 5,04 (95% CrI: 0,49; 134,96).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 109. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



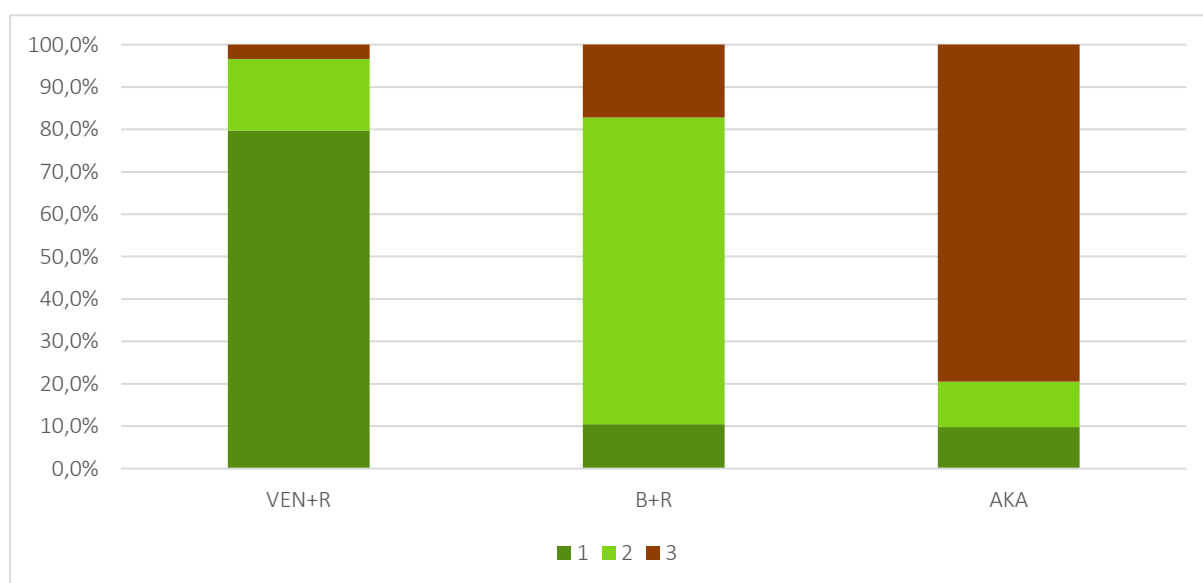
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 190. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	79,7%	16,9%	3,4%	88,2%
B+R	10,5%	72,4%	17,2%	46,6%
AKA	9,8%	10,7%	79,5%	15,2%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 79,5%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 15,2%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 110. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.2.3 Niedokrwistość o nasileniu 3-4 stopnia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 191. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	19	154	12,3%	3	35	8,6%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	22	194	11,3%	26	188	13,8%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

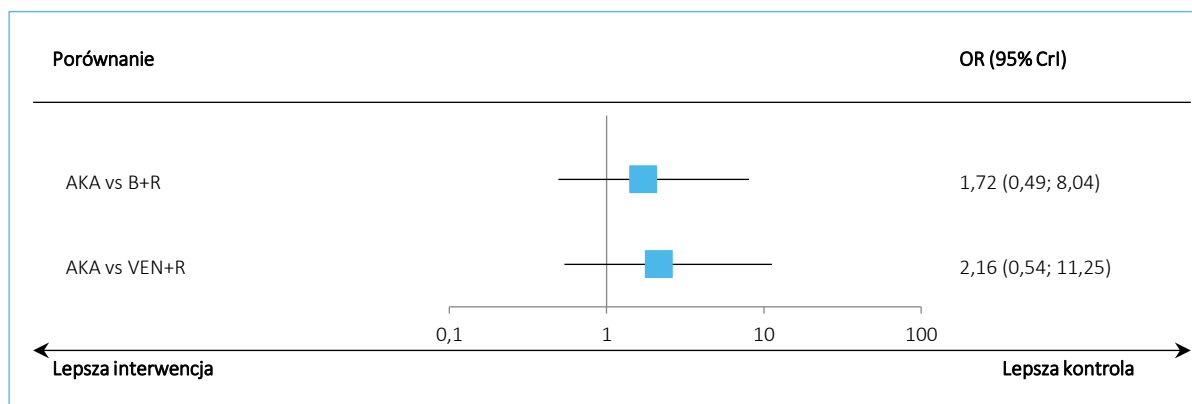
Tabela 192. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 25,460</u>	DIC = 25,382
AKA vs B+R	1,72 (0,49; 8,04)	1,72 (0,31; 11,40)
<b>AKA vs VEN+R</b>	2,16 (0,54; 11,25)	2,17 (0,24; 21,80)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie, OR = 2,16 (95% CrI: 0,54; 11,25).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 111. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



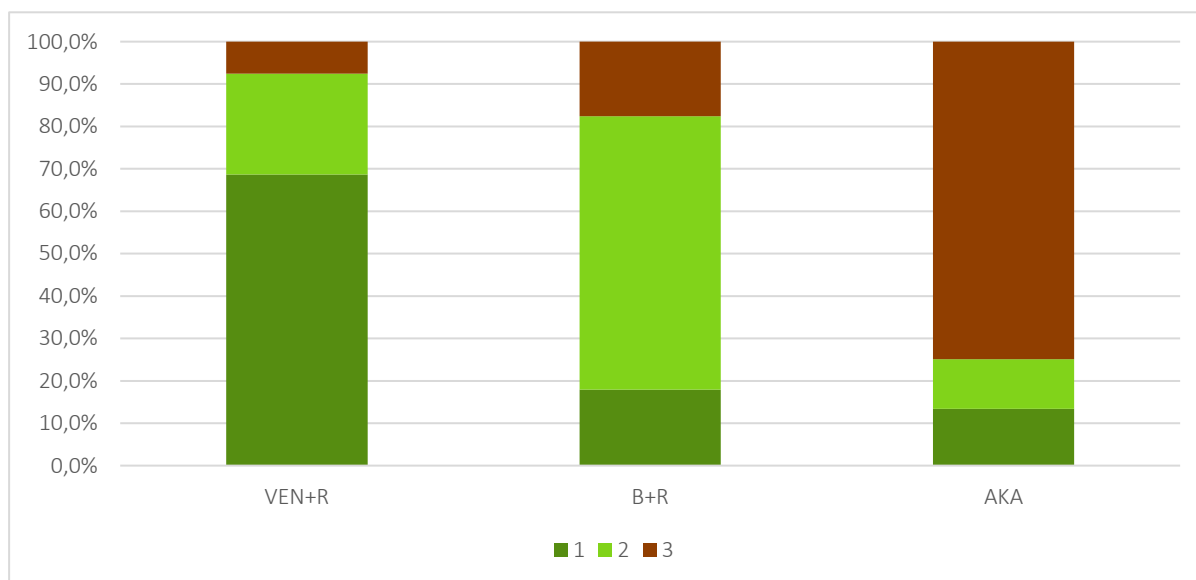
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 193. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	68,7%	23,8%	7,5%	80,6%
B+R	17,9%	64,5%	17,6%	50,2%
AKA	13,4%	11,7%	74,9%	19,3%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 74,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 19,3%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 112. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 8.5.3 AEs prowadzące do zgonu

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania AEs prowadzących do zgonu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 194. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	8	154	5,2%	4	35	11,4%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	10	194	5,2%	11	188	5,9%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

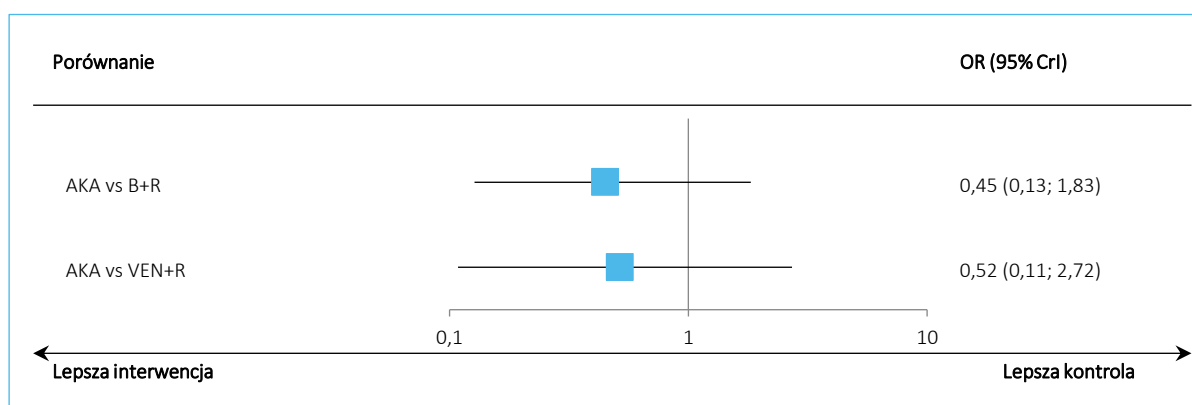
Tabela 195. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 23,409	Model random DIC = 23,402
AKA vs B+R	0,45 (0,13; 1,83)	0,44 (0,08; 2,72)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,52 (0,11; 2,72)	0,51 (0,05; 5,42)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania AEs prowadzących do zgonu w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie, OR = 0,52 (95% CrI: 0,11; 2,72).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 113. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

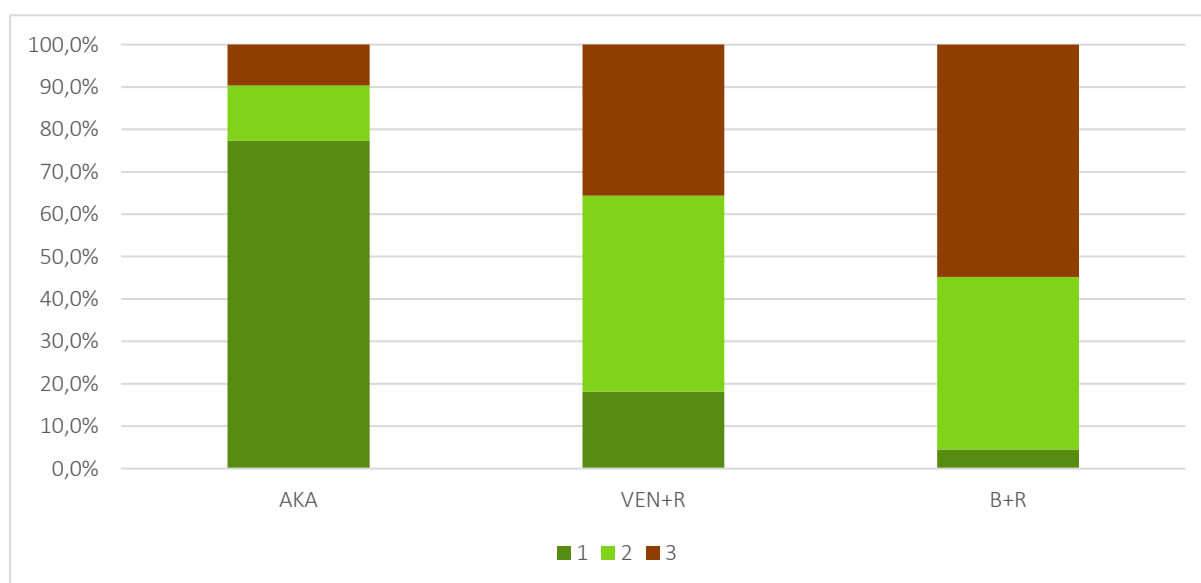


Tabela 196. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	77,4%	13,0%	9,6%	83,9%
VEN+R	18,2%	46,2%	35,6%	41,3%
B+R	4,5%	40,7%	54,8%	24,9%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 77,4%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 83,9%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 114. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



## 9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%),

ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%), uczucie zmęczenia (30,5%), ból stawów (26,9%), nudności (26,9%), zawroty głowy (23,8%) i zaparcia (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zidentyfikowano następujące działania niepożądane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących produkt Calquence w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence w zestawie danych zbiorczych wyniosła 26,2 miesiąca. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie z ich częstością występowania, zaczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednią kategorię częstości występowania dla każdego działania niepożądanego zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $> 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 197. Działania niepożądane\* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1040) (na podstawie ChPL Calquence 2020).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (22%)	0,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (10,7%)	0,3%

Klasyfikacja układów i narządów wg Med-DRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
	Zapalenie płuc	Często (8,7%)	5,1%
	Zakażenie układu moczowego	Często (8,5%)	1,5%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często (7,4%)	0,0%
	Zapalenie oskrzeli	Często (7,6%)	0,3%
	Zakażenie wirusem opryszczki†	Często (5,9%)	0,7%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> †	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,1%)	0,1%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†	Bardzo często (12,2%)	4,1%
	• Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak†	Często (6,6%)	0,5%
	• SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry †	Często (6,5%)	3,8%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia†	Bardzo często (15,7%)	14,2%
	Niedokrwistość†	Bardzo często (13,8%)	7,8%
	Małopłytkowość†	Często (8,9%)	4,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,3%)	0,2%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza±	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (37,8%)	1,1%
	Zawroty głowy	Bardzo często (13,4%)	0,2%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków†	Często (4,4%)	1,3%
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne†	Bardzo często (34,1%)	0,0%
	• Stłuczenie	Bardzo często (21,7%)	0,0%
	• Wybroczyny punktowe	Bardzo często (10,7%)	0,0%
	• Wybroczyny	Często (6,3%)	0,0%
	Krwotok/krwiak†	Bardzo często (12,6%)	1,8%
	• Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (2,3%)	0,6%
	• Krwotok śródczaszkowy	Często (1%)	0,5%
	Krwawienie z nosa	Często (7%)	0,3%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (36,7%)	2,6%
	Nudności	Bardzo często (21,7%)	1,2%
	Zaparcia	Bardzo często (14,5%)	0,1%

Klasyfikacja układów i narządów wg Med-DRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
	Wymioty	Bardzo często (13,3%)	0,9%
	Ból brzucha‡	Bardzo często (12,5%)	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka‡	Bardzo często (20,3%)	0,6%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe †	Bardzo często (33,1%)	1,5%
	Ból stawów	Bardzo często (19,1%)	0,7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (21,3%)	1,7%
	Astenia	Często (5,3%)	0,8%
Badania diagnostyczne (wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny§	Bardzo często (42,6%)	10,1%
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych§	Bardzo często (41,8%)	20,7%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi§	Bardzo często (31,1%)	6,9%

\* Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.

† Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

‡ Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.

§ Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Tabela 198. Działania niepożądane\* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=223) (na podstawie *ChPL Calquence 2020*).

Klasyfikacja układów i narządów wg Med-DRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (31,4%)	1,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (15,2%)	0,4%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często (13,5%)	0,4%
	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często (13%)	0,9%
	Zapalenie płuc	Bardzo często (10,8%)	5,4%
	Zapalenie oskrzeli	Często (9,9%)	0,0%
	Zakażenie wirusem opryszczki‡	Często (6,7%)	1,3%
	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,9%)	0,1%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> †	Bardzo rzadko (0,0%)	0,0%

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†	Bardzo często (13%)	4,0%
	• Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak†	Często (7,6%)	0,4%
	• SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry †	Często (6,3%)	3,6%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia†	Bardzo często (31,8%)	30%
	Małopłytkowość†	Bardzo często (13,9%)	9%
	Niedokrwistość†	Bardzo często (11,7%)	5,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza†	Niezbyt często (1,8%)	1,3%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (43%)	0,9%
	Zawroty głowy	Bardzo często (23,8%)	0,0%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków†	Często (3,1%)	0,9%
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne†	Bardzo często (38,6%)	0,0%
	• Stłuczenie	Bardzo często (27,4%)	0,0%
	• Wybroczyny punktowe	Bardzo często (11,2%)	0,0%
	• Wybroczyny	Często (3,1%)	0,0%
	Krwotok/krwiak†	Bardzo często (17,5%)	1,3%
	• Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (3,6%)	0,9%
	• Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często (0,9%)	0,0%
	Krwawienie z nosa	Często (8,5%)	0,0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (43,9%)	4,5%
	Nudności	Bardzo często (26,9%)	0,0%
	Zaparcia	Bardzo często (20,2%)	0,0%
	Wymioty	Bardzo często (19,3%)	0,9%
	Ból brzucha†	Bardzo często (14,8%)	1,3%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka†	Bardzo często (30,9%)	1,8%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy †	Bardzo często (44,8%)	2,2%
	Ból stawów	Bardzo często (26,9%)	1,3%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (30,5%)	1,8%
	Astenia	Często (7,6%)	0,4%

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia $\geq 3$ według CTCAE†
Badania diagnostyczne (wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętno-chłonnych§	Bardzo często (57,4%)	35%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi§	Bardzo często (46,2%)	10,8%
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny§	Bardzo często (43,9%)	9%
*	Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.		
†	Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.		
±	Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.		
§	Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Przedstawione jako stopnie według CTCAE.		

## Omówienie wybranych działań niepożądanych

### Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Spośród 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 10,8% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 6,7% pacjentów. Główne działania niepożądane to: neutropenia, biegunka i wymioty.

### Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, 41% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 22% było w wieku 75 lat i starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami młodszymi.

Spośród 223 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących produktu Calquence w skojarzeniu z leczeniem obinutuzumabem, 47% było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 26% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat i młodszymi.

## Szczególne populacje pacjentów

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) produkt Calquence należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT).

### Ciężkie choroby serca

Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.

### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.



## 10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu (Calquence), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono jedynie krótkie podsumowanie bezpieczeństwa preparatu Calquence, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego leku. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (odnotowanymi u więcej niż u 1 na 5 pacjentów) są: zakażenia, ból głowy, biegunka, siniaki, bóle mięśniowe, nudności, zmęczenie, kaszel i wysypka. Podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi bardzo często występowały także: bóle stawów, zawroty głowy i zaparcia. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) zdarzeniami niepożądanymi (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 20 osób) związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Calquence są zakażenia oraz zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (leukopenia, neutropenia i niedokrwistość) (EMA 2021).

Dodatkowo przejrano również sprawozdania komisji PRAC. Zespół ten przeprowadził 1 okresowy przegląd dla akalabrutynibu (produktu leczniczego Calquence), w trakcie którego planowane było zaadaptowanie i wydanie rekomendacji dla CHMP (z ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use*) odnośnie protokołu badania *D8220C00008*. Celem tego badania jest zebranie dodatkowych informacji dotyczących leczenia akalabrutynibem chorych z umiarkowanymi do ciężkimi zaburzeniami czynności serca (PRAC 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* odnaleziono jedynie dokument zawierający najważniejsze informacje dotyczące przepisywania leku (z ang. *Highlights of prescribing information*) zawierający informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 30\%$  osób są: niedokrwistość,

neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, ból głowy, biegunka oraz bóle mięśniowo – szkieletowe (FDA 2021; FDA 2021a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 162 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Calquence (dane do 5 czerwca 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 44; 27,2%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 40; 24,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 39; 24,1%), badania diagnostyczne (n = 37; 22,8%) i nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 29; 17,9%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla substancji akalabrutynib. Odnotowano zdarzenia u łącznie 1043 osób. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 471; 45,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 181; 17,4%), badania diagnostyczne (n = 161; 15,4%), zaburzenia układu pokarmowego (n = 149; 14,3%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 134; 12,8%) (*VigiAccess 2021*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Calquence i odnotowano łącznie 837 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 645 (77,1%) ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 321 (38,8%) przypadków zgonów (stan na 31 marca 2021 r.). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Calquence (oprócz zgonów), należały: ból głowy (n = 72; 8,6%), zmęczenie (n = 49; 5,9%), biegunka (n = 38; 4,5%), nudności (n = 33; 3,9%) i stłuczenia (n = 29; 3,5%) (*FDA 2021b*).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono z datą wyszukiwania 9 czerwca 2021 roku.

## 11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających akalabrutynib (Calquence) podawany w postaci tabletek w dniu 30 czerwca 2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pierwszej z tych baz, w pole wyszukiwania w pole „Other terms” wprowadzono kwerendę „(acalabrutinib OR calquence) AND (chronic lymphocytic leukemia)”, uzyskując w wyniku 47 trafienia. W bazie *clinicaltrialsregister.eu* w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(acalabrutinib OR calquence) AND (chronic lymphocytic leukemia)”, uzyskując 16 trafień.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Włączono próby, które dotyczyły osób dorosłych tj. powyżej 18 roku życia prowadzone wśród chorych na CLL (dopuszczano próby prowadzone w populacji mieszanej pacjentów z CLL i SLL, z uwagi na możliwość przyszłego wyróżnienia wyników w podgrupach).

Z wyszukiwania wykluczono badania I lub I/II fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (z ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (z ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach na platformie *clinicaltrials.gov* ([z ang. *has results*] lub próby dla których zamieszczono wyniki [z ang. *results posted*] lub informację o publikacji pełnotekstowej z wynikami próby).

Ostatecznie włączono 21 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria, które zostały opisane w niniejszej analizie (w tym 7 badań, które było zduplikowane w obu porównywanych bazach). Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 199. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Calquence.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04008706 EudraCT Number: 2019-001573-89	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (ASSURE)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe prospektywne badanie kohortowe III fazy, bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Calquence u pacjentów u chorych na CLL: wcześniej nieleczonych, z oporności/nawrotem lub wcześniej stosujących BTKi	<b>Rozpoczęcie:</b> 17 września 2019 <b>Zakończenie:</b> 1 września 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 września 2025) <b>Liczba uczestników:</b> 560

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
			<b>Sponsor:</b> AstraZeneca Badanie aktywne, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04505254	Intermittent Therapy With the BTK Inhibitor Acalabrutinib (Calquence) in Combination With Obinutuzumab in Treatment Naive (Tn) Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Głównym celem jest ocena skuteczności klinicznej produktu leczniczego Calquence stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem u wcześniej nieleczonych chorych na CLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 25 sierpnia 2020 <b>Zakończenie:</b> 25 lutego 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 25 lutego 2021) <b>Liczba uczestników:</b> 60 <b>Sponsor:</b> M.D. Anderson Cancer Center Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów
NCT04075292	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną bez zaślepienia <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu vs chlorambucyl + rytuksymab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 20 stycznia 2020 <b>Zakończenie:</b> 29 lutego 2024 lipiec 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 29 lutego 2024 lipiec 2024) <b>Liczba uczestników:</b> 150 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów
NCT03580928	A Phase 2 Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab (AVO) for Initial Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy bez zaślepienia i bez grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia akalabrutynibu + obinutuzumabu + wenetoklaksu u wcześniej nieleczonych chorych na CLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 30 lipca 2018 <b>Zakończenie:</b> 31 styczeń 2026 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 31 styczeń 2022) <b>Liczba uczestników:</b> 72 <b>Sponsor:</b> Dana-Farber Cancer Institute Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów
NCT03516617	Randomized Phase 2 Study Comparing Acalabrutinib to Acalabrutinib and Obinutuzumab in the Treatment of Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Who Are at High Risk of Disease Progression	<b>Metodyka:</b> otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu vs skojarzenie akalabrutynibu + obinutuzumabu u wcześniej nieleczonych chorych na wczesną postać CLL/SLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 10 września 2018 <b>Zakończenie:</b> 15 marca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 15 marca 2026) <b>Liczba uczestników:</b> 120 <b>Sponsor:</b> Mayo Clinic Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT04169737	A Randomized Phase II Study of Acalabrutinib (ACA) + Venetoclax (VEN) +/- Early Obinutuzumab (OBIN) for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	<b>Metodyka:</b> otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks + obinutuzumab vs akalabrutynib + wenetoklaks + wcześniej przerywane podawanie obinutuzumabu u chorych na oporną/nawrotową CLL/SLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 9 lipca 2020 <b>Zakończenie:</b> 9 lipca 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 9 lipiec 2023) <b>Liczba uczestników:</b> 168 <b>Sponsor:</b> M.D. Anderson Cancer Center Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów
NCT03788291	Phase II Study of Acalabrutinib and High Frequency Low Dose Subcutaneous Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL/SLL	<b>Metodyka:</b> otwarte badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia akalabrutynib + rytuksymab s.c. u wcześniej nieleczonych chorych na CLL/SLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 25 marca 2019 <b>Zakończenie:</b> 1 lutego 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 lutego 2023) <b>Liczba uczestników:</b> 40 <b>Sponsor:</b> University of Rochester Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów
NCT02477696 EudraCT Number: 2014-005530-64	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase III Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z pojedynczym zaślepieniem, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem jest ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS) u wcześniej leczonych chorych na CLL wysokiego ryzyka stosujących akalabrutynib vs ibrutinib	<b>Rozpoczęcie:</b> 17 września 2015 <b>Zakończenie:</b> 30 czerwca 2022 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 30 czerwca 2022) <b>Liczba uczestników:</b> 533 <b>Sponsor:</b> Acerta Pharma BV Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów.
NCT04178798 EudraCT Number: 2019-001804-39	Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności akalabrutynib vs aktywna obserwacja u chorych na wczesną postać CLL z wysokim ryzykiem progresji choroby	<b>Rozpoczęcie:</b> 9 grudnia 2019 <b>Zakończenie:</b> 1 października 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 października 2024) <b>Liczba uczestników:</b> 130 <b>Sponsor:</b> PETHEMA Foundation Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02717611 EudraCT Number: 2015-005317-68	A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu u chorych na oporną/nawrotową CLL i nietolerancją ibrutinibu	<b>Rozpoczęcie:</b> 8 marca 2016 <b>Zakończenie:</b> 31 grudnia 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 16 października 2020)

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
			<p><b>Liczba uczestników:</b> 60</p> <p><b>Sponsor:</b> Acerta Pharma BV</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów.</p>
NCT04722172	A Phase 2 Time Limited Approach Based on Depth of Response to Front-Line Acalabrutinib in Combination With Obinutuzumab for CLL/SLL Patients Who Achieve Complete Remission or Partial Remission With Undetectable Minimal Residual Disease	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> Celem jest ocena zasadności stosowania skojarzenia akalabrutynib + obinutuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL/SLL i dalszej kontynuacji leczenia u chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie lub częściową odpowiedź na leczenie z niewykrywalną chorobą resztkową</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> kwiecień 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> luty 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: luty 2023)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 55</p> <p><b>Sponsor:</b> Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów.</p>
NCT04660045	A Phase II Trial of Early Intervention With Acalabrutinib in Patients With CLL at High Risk for Richter's Transformation	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności akalabrutynibu w ciągu 6 miesięcy od postawienia diagnozy CLL u chorych obciążonych wysokim ryzykiem transformacji Richtera</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> maj 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> czerwiec 2026 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: styczeń 2026)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 30</p> <p><b>Sponsor:</b> Weill Medical College of Cornell University</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów.</p>
NCT04746950	ALICIA (Observational Prospective Study of Acalabrutinib in CLL Therapy in Real Clinical Practice in Russia)	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, kliniczno-kontrolne</p> <p><b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród chorych na CLL z Rosji</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 3 lutego 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> 31 grudnia 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 31 grudnia 2024)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 200</p> <p><b>Sponsor:</b> AstraZeneca</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT04624633	A Phase 2 Study of Acalabrutinib, Umbralisib, and Ublituximab (AU2) in Relapsed and Previously Untreated CLL Patients	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną</p> <p><b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności skojarzenia akalabrutynib + umbralisib + umblituksymab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL/SLL vs u chorych z nawrotową CLL/SLL</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> kwiecień 2021</p> <p><b>Zakończenie:</b> 1 stycznia 2030 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 1 stycznia 2025)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 60</p> <p><b>Sponsor:</b> Jennifer R. Brown, MD, PhD</p> <p>Badanie aktywne, aktualnie brak rekrutacji pacjentów.</p>
NCT04523428 EudraCT Number: 2019-004337-17	A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Venetoclax Plus Acalabrutinib in Patients Who Have Relapsed	<p><b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej</p> <p><b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks u chorych z</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> 23 grudnia 2020</p> <p><b>Zakończenie:</b> 1 stycznia 2030 (zakończenie zbierania</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	After First Line Venetoclax + Anti-CD20 mAb Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL or SLL)	nawrotem CLL/CLL po leczeniu I linii z zastosowaniem skojarzenia wenetoklaks + anty-CD20	danych dla głównego punktu końcowego: grudzień 2032) <b>Liczba uczestników:</b> 60 <b>Sponsor:</b> Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów.
NCT04716075 EudraCT Number: 2018-003465-33	Acalabrutinib in CLL and MCL Patients Subjected to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloSCT)	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, narodowe (Polska) badanie II fazy, bez zaślepienia i grupy kontrolnej <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności akalabrutynibu u chorych z CLL lub MCL będących kandydatami do alloSCT	<b>Rozpoczęcie:</b> 19 sierpnia 2020 <b>Zakończenie:</b> 31 marca 2023 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 31 marca 2022) <b>Liczba uczestników:</b> 25 <b>Sponsor:</b> Polish Lymphoma Research Group Badanie aktywne, aktualnie trwa rekrutacja pacjentów.
NCT03868722 EudraCT Number: 2019-000270-29	Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for treatment. A randomized study with extensive immune phenotyping	<b>Metodyka:</b> wieloośrodkowe, badanie II/III fazy, z randomizacją i równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia <b>Cel:</b> Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia akalabrutynibu + wenetoklaks vs aktywna obserwacja u nowozdiagnozowanych chorych z CLL z wysokim ryzykiem zakażenia i/lub konieczności rozpoczęcia wczesnego leczenia, którzy nie spełniają kryteriów rozpoczęcia leczenia wg IWCLL	<b>Rozpoczęcie:</b> 11 października 2019 <b>Zakończenie:</b> 31 lipca 2030 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego: 31 lipca 2029) <b>Liczba uczestników:</b> 212 <b>Sponsor:</b> Rigshospitalet/Copenhagen University Hospital Badanie aktywne.
NCT04930536	A Prospective, Multi-centre, Phase IV Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Acalabrutinib Capsules in Indian Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia and Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma	<b>Metodyka:</b> prospektywne wieloośrodkowe badanie IV fazy, jednoramienne <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w populacji hinduskiej z CLL lub MCL	<b>Rozpoczęcie:</b> 11 czerwca 2021 <b>Zakończenie:</b> 3 października 2022 <b>Liczba uczestników:</b> 100 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Badanie nie rozpoczęło jeszcze rekrutacji pacjentów
NCT04872621	Calquence 100 mg Capsules General Drug Use-Results Study; All Patient Investigation in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (Including Small Lymphocytic Lymphoma)	<b>Metodyka:</b> prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa akalabrutynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji japońskiej	<b>Rozpoczęcie:</b> 17 maja 2021 <b>Zakończenie:</b> 30 września 2024 <b>Liczba uczestników:</b> 84 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Badanie nie rozpoczęło jeszcze rekrutacji pacjentów
NCT04938141	Medical Events of Interest and Health-Related Quality of Life in Chronic	<b>Metodyka:</b> prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe	<b>Rozpoczęcie:</b> 15 czerwca 2021

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Lymphocytic Leukemia Patients Initiating Treatment With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors Acalabrutinib or Ibrutinib	<b>Cel:</b> ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń o znaczeniu klinicznym oraz ocena jakości życia u pacjentów leczonych akalabrutynibem w USA	<b>Zakończenie:</b> 30 października 2023 <b>Liczba uczestników:</b> 260 <b>Sponsor:</b> AstraZeneca Badanie nie rozpoczęło jeszcze rekrutacji pacjentów
NCT04883749	CLL-Frail - A Prospective, Multicenter Phase II Trial of Acalabrutinib in Very Old ( $\geq 80$ y) or Frail CLL-Patients	<b>Metodyka:</b> prospektywne badanie eksperymentalne, jednoramienne <b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu u chorych w wieku 80 lat lub więcej, lub z wynikiem skali FRAIL $> 2$	<b>Rozpoczęcie:</b> 1 czerwca 2021 <b>Zakończenie:</b> wrzesień 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego marzec 2023) <b>Liczba uczestników:</b> 50 <b>Sponsor:</b> German CLL Study Group Badanie nie rozpoczęło jeszcze rekrutacji pacjentów



## 12 Wyniki

Celem identyfikacji przeglądów systematycznych oraz badań klinicznych oceniających akalabrutynib w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) ■

■

■ oraz w leczeniu odpornej lub nawrotowej ■

■

■

■

■ przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w trzech bazach informacji medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane).

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający skuteczność akalabrutynibu w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową –  *Davids 2020*. W ramach tego przeglądu przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej 8 badań z randomizacją, pozwalające na porównanie akalabrutynibu z wybranymi przez autorów komparatorami, w tym schematami CHB+OBI, B+R oraz CHB+R. W przeglądzie odnotowano istotnie wyższą skuteczność akalabrutynibu wobec tych komparatorów w zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie, a wyniki oceny przeżycia całkowitego wskazywały również na trend zmniejszenia ryzyka zgonu po zastosowaniu akalabrutynibu (ale jedyny istotny wynik odnotowano względem terapii CHB+R).

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano opublikowane badanie kliniczne z randomizacją oceniające akalabrutynib wśród pacjentów **wcześniej nieleczonych systemowo CLL – ELEVATE-TN**, umożliwiające bezpośrednie porównanie AKA w monoterapii z jednym ze zdefiniowanych komparatorów: CHB+OBI, którego wyniki opisano szczegółowo w raporcie. Porównanie z pozostałymi komparatorami wymagało stworzenia sieci NMA wykorzystując wyniki badania *ELEVATE-TN*. W przypadku pacjentów z **oporną/nawrotową CLL** opisano odnaniezoną w przeglądzie doniesień konferencyjnych próbę kliniczną *ELEVATE-RR*, która nie została dotychczas opublikowana w pełnym tekście, ale została opisana w raporcie, gdyż bezpośrednio porównywała AKA z ibrutynibem w docelowej populacji chorych, a publikacja jej wyników planowana jest z końcem lipca 2021 r. Dodatkowo odnaleziono

badanie *ASCEND* (opisane szczegółowo w załączniku), które umożliwiło stworzenie sieci porównania pośredniego i ocenę AKA z VEN+R w tej populacji pacjentów.

### Akalabrutynib vs obinutuzumab+chlorambucyl u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia – *ELEVATE-TN*, porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapią akalabrutynibem (AKA) oraz terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub w wieku  $> 18$  i  $< 65$  lat, u których dodatkowym kryterium było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS, z przewlekłą białaczką limfocytową wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL. W ramach analizy opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Uwzględniono główną publikację *Sharman 2020*, która prezentowała wyniki z **krótszego okresu obserwacji** – mediana wyniosła 28,3 miesiąca (IQR: 25,6; 33,1; data odcięcia danych 8 lutego 2019 r.). Ponadto włączono również doniesienia konferencyjne: *Sharman 2019* z dodatkowymi danymi względem analizy głównej, *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*, które przedstawiały informacje z **dłuższego okresu obserwacji** – mediana 46,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,4) i data odcięcia danych 11 września 2020 r. oraz *Walker 2021*, które prezentowało dane na temat PROs. W ocenie skuteczność uwzględniono 179 pacjentów w grupie AKA i 177 chorych w grupie OBI+CHB, natomiast w ocenie bezpieczeństwa odpowiednio 179 i 169 pacjentów. Gdzie było to możliwe, wyróżniano wyniki dla populacji docelowej, [REDACTED]

W ramach niniejszego opisu wyników wszędzie, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawiano wyniki z krótszego okresu obserwacji. W grupie OBI+CHB po wystąpieniu potwierdzonej przez IRC progresji choroby umożliwiono przechodzenie (*cross-over*) na monoterapię AKA. W krótszym okresie obserwacji

55 (31%) ze 177 chorych w grupie OBI+CHB wymagało kolejnej linii terapii i 45 z nich (82%) przeszło na AKA, co ogranicza wiarygodność oceny OS.

### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie **niezależnej komisji (IRC)** ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w grupie AKA było w krótszym okresie obserwacji **znamiennie**, o ok. 80% niższe w porównaniu do grupy OBI+CHB: HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30),  $p < 0,0001$ . Mediana PFS w grupie OBI+CHB w krótszym okresie obserwacji wynosiła 22,6 (95% CI: 20,2; 27,6) miesiąca, a w grupie AKA nie została osiągnięta. Podobne wnioskowanie dotyczy okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, gdzie HR wyniósł 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28),  $p < 0,0001$ . Mediana PFS w grupie OBI+CHB wynosiła wtedy 27,8 miesiąca, a w grupie AKA nie została osiągnięta. 48-miesięczny PFS wyniósł 78% w grupie AKA i 25% w grupie OBI+CHB.

Wyniki **analiz w pozostałych podgrupach** wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe były spójne z analizą główną, istotne statystycznie różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w zakresie od 66% do 93% przy wykorzystaniu AKA zamiast OBI+CHB.

**Mediana PFS w ocenie badaczy** w grupie AKA w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB wyniosła 27,8 (95% CI: 22,6; 28,8) miesiąca. Porównanie ryzyka progresji choroby lub zgonu było zbliżone do analizy głównej – w grupie AKA było istotnie, o ok. 84% niższe niż w grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem, HR = 0,16 (95% CI: 0,10; 0,27),  $p < 0,0001$ .

**Przeżycie całkowite.** Należy wskazać, że na ocena OS w CLL, zwłaszcza w pierwszej linii leczenia jest utrudniona, ze względu na wieloletnie oczekiwane przeżycie chorych. Dodatkowo wiarygodną ocenę OS mocno utrudnia *cross-over* dopuszczony w badaniu po progresji choroby – w krótszym okresie obserwacji z grupy OBI+CHB na leczenie monoterapią AKA przeszło 45 (82%) z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii. Zaznaczyć również trzeba, że dane są mocno niedojrzałe – w krótszym okresie obserwacji wystąpiło tylko 9 zgonów w grupie AKA i 11 zgonów w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta w żadnej z dwóch przedstawianych grup. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,27), p = 0,1556. 24-miesięczne przeżycie całkowite w grupie AKA oszacowano na 95% (95% CI: 90%; 97%), a w grupie OBI+CHB na 92% (95% CI: 82%; 95%). W przypadku okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca HR dla OS wyniósł 0,95 (95% CI: 0,52; 1,74), p = 0,9164. Z kolei 48-miesięczny OS wyniósł 88% zarówno w grupie AKA, jak i OBI+CHB.

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji (IRC) w krótszym okresie obserwacji** nie różniła się znamienne między AKA oraz CHB+OBI: RB = 1,09 (95% CI: 0,99; 1,20), odpowiedź całkowitą stwierdzono u 1 pacjenta w grupie AKA i 8 w grupie OBI+CHB: RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,98), p = 0,0476, NNH = 26 (95% CI: 14; 141). Natomiast prawdopodobieństwo odpowiedzi częściowej było istotnie wyższe w grupie akalabrutynibu w porównaniu do grupy OBI+CHB, RB = 1,16 (95% CI: 1,04; 1,30), p = 0,0097, NNT = 9 (95% CI: 5; 34).

Ogólna odpowiedź na leczenie **w ocenie badaczy w krótszym okresie obserwacji** nie różniła się znamienne pomiędzy grupami: RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18), podobnie jak odpowiedź całkowita, na korzyść AKA odnotowano znamienne różnice w prawdopodobieństwie odpowiedzi częściowej: RB = 1,22 (95% CI: 1,06; 1,40), p = 0,0049, NNT = 8 (95% CI: 5; 23). Podobne wyniki odnotowano dla okresu obserwacji

o medianie 46,9 miesiąca, przy czym jak podali badacze istotnie więcej pacjentów uzyskało ORR, odpowiednio 89,9% vs 82,5%,  $p = 0,035$

**Minimalna choroba resztkowa.** W krótszym okresie obserwacji w grupie AKA u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą i całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną szpiku wystąpiła eradykacja minimalnej choroby resztkowej:  $RB = 0,12$  (95% CI: 0,02; 0,80),  $p = 0,0285$ . W dłuższym okresie obserwacji różnice między analizowanymi interwencjami nie były już znamienne statystycznie:  $RB = 1,15$  (95% CI: 0,18; 7,43);  $p = 0,8833$ .

**Trwała poprawa hematologiczna.** Ogólnie prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej poprawy było wyższe w grupie AKA, przy czym w przypadku neutrofilów (u pacjentów z wyjściową neutropenią) w grupie AKA trwała poprawa wystąpiła u 90%, a w grupie OBI+CHB 50%, ale różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej:  $RB = 1,80$  (95% CI: 0,79; 4,11),  $p = 0,1633$ ; poprawę stężenia hemoglobiny (u pacjentów z wyjściową anemią) odnotowano odpowiednio u 65% vs 49%:  $RB = 1,31$  (95% CI: 0,98; 1,76),  $p = 0,0677$ , a poprawę liczby płytek krwi (u chorych z wyjściową trombocytopenią) u 88% vs 50% – w tym przypadku różnice osiągnęły znamienność statystyczną:  $RB = 1,76$  (95% CI: 1,24; 2,50),  $p = 0,0016$ .

**Czas do następnej terapii.** Jedenastu (6%) pacjentów z grupy AKA i 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB wymagało wdrożenia kolejnej linii leczenia. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup. Zastosowanie akalabrutynibu powodowało istotne statystycznie opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnej terapii CLL:  $HR = 0,24$  (95% CI: 0,15; 0,40),  $p < 0,0001$ .

**PROs.** W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS  $\leq 34$ ). Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło wyjściowo 449 chorych (AKA,  $n = 157$ ; OBI+CHB,  $n = 141$ ), a GHS 450 pacjentów (AKA,  $n = 157$ ; OBI+CHB,  $n = 142$ ).

W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) i w przypadku kwestionariusza GFS wyniosła 2,76 ( $n = 136$ ) w AKA oraz 1,26 ( $n = 121$ ) w OBI+CHB, a w przypadku GHS odpowiednio: 5,35 ( $n = 137$ ) oraz 2,53 ( $n = 122$ ). Poprawa utrzymała się do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 ( $n = 81$ ) oraz

3,86 (n = 38) dla GFS i 7,01 (n = 82) oraz 2,41 (n = 38) dla GHS. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem.

Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca, p = 0,0376.

## Bezpieczeństwo

Zarówno **jakikolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia**, jak i **jakikolwiek AEs w  $\geq 3$  stopniu nasilenia** występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio RR = 0,96 (95% CI: 0,93; 1,00), p = 0,0382, NNT = 27 (95% CI: 14; 397) i RR = 0,71 (95% CI: 0,60; 0,85), p = 0,0002, NNT = 5 (95% CI: 4; 10).

Znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem w krótszym okresie obserwacji odnotowano neutropenię (RR = 0,24 [95% CI: 0,15; 0,37], p < 0,0001), reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,11], p = 0,0005), gorączkę (RR = 0,32 [95% CI: 0,17; 0,60], p = 0,0004) oraz małopłytkowość (RR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97], p = 0,0404). Podobnie dla neutropenii i reakcji związanych z wlewem było dla okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,42), p < 0,0001 i RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,11), p = 0,0004. W ocenie ryzyka poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków w ramach krótszego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Istotnie rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,37], p < 0,0001), reakcje związane z wlewem (RR = 0,05 [95% CI: 0,00; 0,85], p = 0,0380) oraz małopłytkowość (RR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,61], p = 0,0031). Podobnie wnioski dotyczą neutropenii i reakcji związanych z dłuższym okresem obserwacji, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,42), p < 0,0001 i RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,76), p = 0,0317. Natomiast istotnie częściej w grupie AKA vs OBI+CHB w krótszym okresie obserwacji występowały: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91], p < 0,0001), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31], p = 0,0069), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], p = 0,0016), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05], p = 0,0020), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68], p = 0,0124), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01], p = 0,0077), zakażenie dróg moczowych (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67], p = 0,0167) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI: 1,37; 6,36], p = 0,0058). Istotność ta w dłuższym okresie obserwacji utrzymała się dla biegunki i bólu głowy, odpowiednio RR = 1,89 (95% CI: 1,34; 2,65), p = 0,0003 i RR = 3,21 (95% CI: 2,04; 5,04), p < 0,0001, a także bólu stawów (RR = 4,13 [95% CI: 1,97; 8,65], p = 0,0002), kaszlu (RR = 2,52 [95% CI: 1,45; 4,39], p = 0,0011) i zakażenia górnych dróg oddechowych (RR = 2,71 [95% CI: 1,60;

4,61],  $p = 0,00202$ ). Z kolei w ocenie ryzyka poszczególnych AEs w  $\geq 3$  stopnia nasilenia w większości przypadków w ramach krótszego, jak i dłuższego okresu obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedyne znamienne różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka występowania niektórych zdarzeń tego typu.

**Ciężkie AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia** oraz w  **$\geq 3$  stopniu nasilenia** występowały znamienne częściej podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odpowiednio  $RR = 1,42$  (95% CI: 1,02; 2,08),  $p = 0,0394$ ,  $NNH = 11$  (95% CI: 6; 142) i  $RR = 1,52$  (95% CI: 1,04; 2,22),  $p = 0,0320$ ,  $NNT = 10$  (95% CI: 6; 90). W analizie ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs ogółem i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia tylko zespół rozpadu guza występował istotnie rzadziej podczas terapii AKA,  $RR = 0,06$  (95% CI: 0,00; 0,96),  $p = 0,0464$ ,  $NNT = 22$  (95% CI: 13; 74). W przypadku pozostałych analizowanych AEs nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi interwencjami.

Nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ocenie **AEs prowadzących do zakończenia terapii**, bez względu na stopień nasilenia tak w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji. Podobnie było w przypadku **zgonów** i **AEs do nich prowadzących, zdarzeń sercowych, poważnych krwotoków i zakażeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia**.

Ocena ryzyka częstości wystąpienia **klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych** w krótszym okresie obserwacji wykazała, że krwawienie występowało istotnie, ponad 3 razy częściej podczas terapii AKA vs OBI+CHB,  $RR = 3,30$  (95% CI: 2,11; 5,18),  $p < 0,0001$ ,  $NNH = 4$  (95% CI: 3; 6). Podobnie było w przypadku zakażeń,  $RR = 1,49$  (95% CI: 1,22; 1,83),  $p < 0,0001$ ,  $NNH = 5$  (95% CI: 4; 9). Natomiast znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem odnotowano zespół rozpadu guza –  $RR = 0,03$  (95% CI: 0,00; 0,51),  $p = 0,00148$ ,  $NNT = 12$  (95% CI: 8; 23). W dłuższym okresie obserwacji utrzymała się istotność w przypadku krwawienia ( $RR = 3,54$  [95% CI: 2,27; 5,53],  $p < 0,0001$ ) i zakażeń ( $RR = 1,66$  [95% CI: 1,37; 2,01],  $p < 0,0001$ ), a dodatkowo odnotowano, że znamienne częściej podczas terapii AKA występowały zdarzenia sercowe ( $RR = 2,47$  [95% CI: 1,35; 4,52],  $p = 0,0033$ ), migotanie przedsionków ( $RR = 10,39$  [95% CI: 1,36; 79,58],  $p = 0,0243$ ) oraz wtórny pierwotny nowotwór złośliwy ( $RR = 3,24$  [95% CI: 1,43; 7,31],  $p = 0,0047$ ). Natomiast w większości przypadków klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia odnotowanych w krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w krótszym okresie obserwacji, jak i w dłuższym okresie obserwacji. Jedyne zespół rozpadu guza wystąpił istotnie rzadziej w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca w grupie monoterapii akalabrutynibem,  $RR = 0,03$  (95% CI: 0,00; 0,58),  $p = 0,0196$ ,  $NNT = 13$  (95% CI: 9; 29). Natomiast w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiąca znamienne częściej podczas terapii AKA

stwierdzono zdarzenia sercowe i zakażenia, odpowiednio RR = 4,72 (95% CI: 1,39; 16,02), p = 0,0128 i RR = 1,96 (95% CI: 1,07; 3,57), p = 0,0290.

### Akalabrutynib versus zdefiniowane komparatory u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Porównanie pośrednie akalabrutynibu z wybranymi komparatorami u chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego przeprowadzono na podstawie 9 badań klinicznych z randomizacją: *ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *CLL8*, *CLL10*, *CLL11*, *E1912*, *LRF CLL4*, *MaBLe* i *RESONATE-2*. Badania te pozwoliły na porównanie akalabrutynibu (AKA) z wybranymi schematami leczenia: chlorambucylem skojarzonym z obinutuzumabem (CHB+OBI), chlorambucylem skojarzonym z rytuksymabem (CHB+R), bendamustyną skojarzoną z rytuksymabem (B+R) oraz schematem FCR (fludarabina/cyklofosfamid/rytuksymab).

Populacja badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej obejmowała dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia systemowego (w przypadku jednego badania o szerszych kryteriach włączenia, uwzględniającego także chorych z CLL nawrotową/oporną na leczenie, w analizie własnej uwzględniono wyniki podgrupy chorych wcześniej nieleczonych

. Do badania *ELEVATE-TN* oraz 4 innych badań uwzględnionych w sieci włączano chorych z ograniczeniami dotyczącymi możliwości stosowania pełnej dawki fludarabiny, tj. chorych w starszym wieku ( $\geq 65$  lat) i/lub z istotnym obciążeniem współchorobowością (CIRS  $>6$  lub CrCl 30–69 ml/min lub obecność innych schorzeń/stanów stanowiących przeciwwskazania do przyjmowania fludarabiny); populacja 1 badania była mieszana pod względem omawianych charakterystyk, natomiast 3 pozostałe badania przeprowadzono w populacjach pacjentów *fit* (tj. w wieku nie przekraczającym 70 lat i/lub bez istotnego obciążenia chorobami współistniejącymi). Populacja włączonych badań była zatem heterogeniczna pod względem wieku i współchorobowości, co wynikało z wymogów dotyczących



ocenianych w danym badaniu interwencji, dedykowanych populacji *unfit*. Kryterium stanu sprawności w skali ECOG było w większości analizowanych badań spójne z przyjętym w badaniu *ELEVATE-TN* (ECOG 0–2). Kryteria wykluczenia z analizowanych badań pierwotnych były na ogół zbliżone, m.in. z udziału w badaniach dyskwalifikowała obecność niekontrolowanych, jawnych klinicznie cytopenii autoimmunologicznych, jak również aktywnych, niekontrolowanych zakażeń wymagających dożylnej terapii przeciwnfekcyjnej.

W ramionach badań tworzących sieć porównania pośredniego dla 1 linii CLL uwzględniono łącznie 4686 pacjentów. We wszystkich badaniach większość stanowili pacjenci płci męskiej, w wieku o medianie pomiędzy 60 a 70 rokiem życia, w przewadze z dobrze zachowaną sprawnością (ECOG 0–1) i CrCL powyżej 60 ml/min. W większości prób odsetek chorych z CLL w stopniu III lub IV kształtował się w granicach ok. 40–50%, a odsetek chorych z CLL w stopniu C w klasyfikacji Bineta – ok. 30-40%. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań były wyjściowo zrównoważone pod względem analizowanych cech demograficznych i klinicznych. Stwierdzono nieliczne przypadki braku zrównoważenia pod względem odsetków chorych z cechami cytogenetycznymi definiującymi populację wnioskowanego programu lekowego, jednak dotyczyły one badań, z których nie były dostępne wyniki dla poszukiwanych podgrup (*E1912*, *MaBLe* i *RESONATE-2*), odnotowana nierównowaga nie wpływa zatem na główne wyniki metaanalizy sieciowej.

Ocena wiarygodności zewnętrznej wykazała wysoką spójność populacji badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej z kryteriami kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego pod względem wymogów dotyczących braku wcześniejszego leczenia, obecności wskazań do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL oraz wymaganego stanu sprawności (ECOG 0–2). Natomiast, z uwagi na omówione w ocenie heterogeniczności zróżnicowanie kryteriów włączenia, reprezentatywność 4 spośród 9 badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej była ograniczona w odniesieniu do kryterium wieku: do 3 badań włączano pacjentów w starszym wieku i/lub także młodszych, ale pod dodatkowymi warunkami (współchorobowość), a do jednego badania tylko pacjentów w wieku do 70 lat. [REDACTED]

Interwencje stanowiące schematy przechodnie (tzn. te same schematy uwzględnione w różnych badaniach, umożliwiające porównanie pośrednie) w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy były tak samo zdefiniowane, co umożliwiło traktowanie tych samych schematów ocenianych w różnych badaniach jako równoważne (wymienne). Heterogeniczność odnotowano jedynie w odniesieniu do dawkowania chlorambucylu w monoterapii i schemacie B+R oraz czasu podawania ibrutynibu w ramach schematu skojarzonego z rytuksymabem.

Ocenę punktów końcowych skuteczności wybranych do metaanalizy sieciowej, tj. przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i proporcji pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*) przeprowadzono w każdym z badań włączonych do analizy. Badania były spójne pod względem definicji wymienionych punktów końcowych. W większości analizowanych badań podstawą oceny progresji i odpowiedzi na leczenie były kryteria *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) z 2008 roku, stanowiące aktualizację kryteriów zawartych w wytycznych *National Cancer Institute – Working Group* z 1996 roku. Ponadto w większości badań pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS, a ocenę odpowiedzi/progresji przeprowadzano lub weryfikowano centralnie. Mediany okresów obserwacji, w których przeprowadzono analizę główną, tj. ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w poszczególnych badaniach, kształtowały się w zakresie od ok. 14 mies. dla porównania CHB+OBI vs CHB w badaniu *CLL11* do 41 mies. w badaniu *LRF CLL4*. Z kolei mediany najdłuższych okresów obserwacji dostępnych z poszczególnych badań wynosiły od 23,4 mies. w badaniu *MaBL*e do 85,2 mies. w badaniu *LRF CLL4*. Protokoły 4 na 9 włączonych badań obejmowały opcję *cross-over* po progresji choroby dla pacjentów przypisanych do grup kontrolnych.

## Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W populacji ogólnej obserwowano istotne wydłużenie przeżycia bez progresji po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu z wszystkimi komparatorami. Akalabrutynib zmniejszał o 88% ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z terapią skojarzoną **B+R**: HR = 0,12 (95% CrI: 0,07; 0,21); o 83% względem **FCR**: HR = 0,17 (95% CrI: 0,10; 0,30) oraz o 80% w porównaniu z terapią skojarzoną **OBI+CHB**, HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,30). W porównaniu akalabrutynibu z **CHB+R** również odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu: HR = 0,08 (95% CrI: 0,05; 0,13).

Przeżycie całkowite (OS). Możliwość oceny OS była ograniczona ze względu na niedojrzałość danych w części włączonych badań, a także dopuszczony w protokołach *cross-over*, umożliwiający przejście chorych z grupy komparatora na leczenie ocenianą interwencją po wystąpieniu progresji. W porównaniu akalabrutynibu stosowanego w monoterapii z uwzględnionymi komparatorami (R+CHB, B+R oraz FCR) obserwowano liczbowe zmniejszenie ryzyka zgonu o 40-60%, ale wyniki nie przekroczyły progu istotności statystycznej:

- HR = 0,60 (95% CrI: 0,28; 1,27) dla porównania z interwencją **CHB+OBI**,
- HR = 0,40 (95% CrI: 0,13; 1,22) dla porównania z interwencją **B+R**,
- HR = 0,39 (95% CrI: 0,12; 1,32) dla porównania z interwencją **FCR**.

Jedynie w porównaniu z **CHB+R**, akalabrutynib istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko zgonu: HR = 0,39 (95% CrI: 0,16; 0,96).

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).** Pomimo liczbowego zwiększenia szansy wystąpienia ORR w grupie AKA w większości przypadków wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej:

- OR = 1,62 (95% CrI: 0,94; 2,83) w porównaniu z **CHB+OBI**,
- OR = 1,09 (95% CrI: 0,43; 2,77) w porównaniu z **B+R**,
- OR = 1,14 (95% CrI: 0,45; 2,85) w porównaniu z **FCR**.

Istotny statystycznie wynik, wskazujący na blisko 3-krotne zwiększenie szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu akalabrutynibu odnotowano w porównaniu z **CHB+R**: OR = 2,75 (95% CrI: 1,39; 5,47).

## Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego wykorzystano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych lub odnalezionych abstraktów doniesień konferencyjnych do uwzględnionych prób. W przypadku braku danych dotyczących analizowanych punktów końcowych w wymienionych źródłach weryfikowano, czy dane te były dostępne w bazie *clinicaltrials.gov*. Ostatecznie, porównanie z przynajmniej 1 komparatorem (poza porównaniem z CHB+OBI, bezpośrednio ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN*) udało się wykonać dla oceny ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia: neutropenii, trombocytopenii oraz zakażeń.

**Jakiegokolwiek AEs.** Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy AKA i **CHB+R**: OR = 0,30 (95% CrI: 0,04; 1,60).

**Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs).** W porównaniu pośrednim odnotowano zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu z **CHB+R**: OR = 2,29 (95% CrI: 1,24; 4,25).

**Neutropenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.** Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania neutropenii  $\geq 3$  stopnia w trakcie leczenia akalabrutynibem w porównaniu ze skojarzeniem **CHB+R**: OR = 0,26 (95% CrI: 0,13; 0,51).

**Trombocytopenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.** Po zastosowaniu akalabrutynibu w monoterapii obserwowano w porównaniu z CHB+R liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego AEs, jednak efekt ten nie był znamieny statystycznie: OR = 0,72 (95% CrI: 0,18; 2,66).

**Zakażenia w  $\geq 3$  stopniu nasilenia.** Dla porównania AKA vs CHB+R nie odnotowano znamienych różnic w tym punkcie końcowym: OR = 1,80 (95% CrI: 0,75; 4,40).

### Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie bezpośrednie

*ELEVATE-RR* jest wielośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, porównującym skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania monoterapii akalabrutynibem (AKA) oraz monoterapii ibrutynibem (IBR) u dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej  $\geq 1$  terapię na CLL. [REDACTED]

Uwzględniono doniesienia konferencyjne *Hillmen 2021* i *Byrd 2021*, które prezentowały wyniki z okresu obserwacji o medianie 40,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,1); data odcięcia danych 14 września 2020 r. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR. Ponadto w opisie metodyki próby wykorzystano informacje zawarte na portalu *clinicaltrials.gov*.

#### Skuteczność kliniczna

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** W ocenie **niezależnej komisji (IRC)** ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w populacji ogólnej badania *ELEVATE-RR* w grupie AKA było porównywalne do grupy IBR: HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27) (spełnienie kryterium *non-inferiority* – wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym HR < 1,429). Mediana PFS w grupie AKA wynosiła 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 38,6), a w grupie IBR 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 41,6).

**Migotanie/trzepotanie przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia.** Oceniane zdarzenie wystąpiło u 9,4% chorych z grupy AKA i 16,0% chorych z grupy IBR, odpowiednio 0,366 zdarzeń/100 osobomiesięcy vs 0,721 zdarzeń/100 osobomiesięcy. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znacząco niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,59 (95% CI: 0,37; 0,94), NNT = 16 (95% CI: 9; 109), p = 0,0254.

**Zakażenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia.** Zakażenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia wystąpiły u 30,8% chorych z grupy AKA i 30,0% chorych z grupy IBR. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było porównywalne w ramieniu interwencji i kontroli, RR = 1,03 (95% CI: 0,79; 1,33), p = 0,8434.

**Transformacji Richtera.** Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA vs IBR w zakresie częstości występowania transformacji Richtera, 3,8% vs 4,9%, RR = 0,76 (95% CI: 0,34; 1,70), p = 0,5062.

**Przeżycie całkowite.** Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z dwóch grup. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami: HR = 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15). W momencie daty odcięcia danych 63 (23,5%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 73 chorych (27,5%) w grupie IBR zmarło.

## Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek **AEs ogółem**, zarówno **bez względu na stopień nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia**, jak również **ciężkich AEs** pomiędzy grupami AKA a IBR. Podobnie, nie odnotowano znaczących różnic dla **AEs prowadzących do zgonu**.

Częstość występowania **AEs prowadzących do przerwania leczenia** była liczbowo niższa w grupie AKA vs IBR, odpowiednio 14,7% vs 21,3%, a odnotowane różnice pomiędzy grupami były znaczące, RR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00), NNT = 16 (95% CI: 8; 924), p = 0,0490.

Rozpatrując **poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia** podczas terapii AKA w odniesieniu do IBR istotnie rzadziej występowały biegunka (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0080), ból stawów (RR = 0,69 [95% CI: 0,49; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 311], p = 0,0425), urazy

(RR = 0,64 [95% CI: 0,42; 0,97], NNT = 16 [95% CI: 8; 185], p = 0,0355) oraz zdarzenia kardiologiczne – nadciśnienie tętnicze (RR = 0,38 [95% CI: 0,24; 0,59], NNT = 8 [95% CI: 5; 13], p < 0,0001) i migotanie przedsionków (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93], NNT = 16 [95% CI: 9; 101], p = 0,0238). Istotnie wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono dla bólów głowy: RR = 1,72 (95% CI: 1,28; 2,30), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0003, i kaszlu: RR = 1,36 (95% CI: 1,01; 1,83), NNH = 14 (95% CI: 7; 341), p = 0,0441.

W przypadku analizy **poszczególnych AEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia** istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano biegunkę – RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,79), NNT = 27 (95% CI: 15; 111), p = 0,0199 oraz nadciśnienie tętnicze – RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,95), NNT = 22 (95% CI: 12; 227), p = 0,0355. Podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia zmęczenia: RR = 18,79 (95% CI: 1,10; 321,13), NNH = 30 (95% CI: 18; 91), p = 0,0429.

**Zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 5$  stopnia** odnotowano u 1,9% pacjentów z grupy AKA i 1,5% z grupy IBR (odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne: RR = 1,24 [95% CI: 0,34; 4,55], p = 0,7502).

Ocena ryzyka częstości wystąpienia **AEs o znaczeniu klinicznym o dowolnym stopniu nasilenia** wykazała, że podczas terapii AKA w porównaniu do IBR istotnie rzadziej występowały: migotanie przedsionków (RR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,94], NNT = 16 [95% CI: 9; 109], p = 0,0254), nadciśnienie tętnicze (RR = 0,41 [95% CI: 0,26; 0,62], NNT = 8 [95% CI: 6; 14], p < 0,0001), krwotoki (RR = 0,74 [95% CI: 0,61; 0,90], NNT = 8 [95% CI: 5; 21], p = 0,0023) oraz choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (RR = 0,41 [95% CI: 0,17; 0,97], NNT = 27 [95% CI: 14; 343], p = 0,0414).

W przypadku **AEs o znaczeniu klinicznym o nasileniu  $\geq 3$  stopnia** istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano nadciśnienie tętnicze – RR = 0,45 (95% CI: 0,23; 0,91), NNT = 21 (95% CI: 11; 131), p = 0,0252.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami AKA vs IBR w częstości występowania **zakażeń**, zarówno **w nasileniu dowolnego stopnia** jak i  **$\geq 3$  stopnia**. Najczęstszymi zakażeniami stopnia  $\geq 3$  były zapalenie płuc (AKA vs. IBR: 10,5% vs. 8,7%), posocznica (odpowiednio 1,5% vs. 2,7%) i infekcje dróg moczowych (1,1% vs. 2,3%).

---

## Akalabrutynib versus wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA)

---

[Redacted text block]

Mediany okresów obserwacji, w których przeprowadzono analizę główną, tj. ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS w ocenie centralnej) w poszczególnych badaniach były zbliżone – od 22,0 miesiąca dla próby *ASCEND* do 23,8 miesiąca dla próby *MURANO* (analiza główna opisana w publikacji *Seymour 2018*). Protokoły obu włączonych badań obejmowały opcję *cross-over* po progresji choroby dla pacjentów przypisanych do grup kontrolnych.



## Skuteczność kliniczna

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W żadnej z rozpatrywanych analiz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą AKA a grupą VEN+R w ryzyku progresji choroby lub zgonu:



- w populacji ogólnej: HR = 1,89 (95% CrI: 0,89; 4,00).

Ponadto, przeprowadzone w populacji ogólnej dwie analizy wrażliwości potwierdziły obserwacje analizy podstawowej, wskazując na taki sam kierunek efektu oraz brak istotności statystycznej dla oceny różnic w PFS pomiędzy analizowanymi grupami.

**Przeżycie całkowite (OS).** Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu chorych leczonych AKA, w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię VEN+R: HR = 1,75 (95% CrI: 0,68; 4,47).

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).** W porównaniu terapii AKA z terapią VEN+R w populacji ogólnej analizowanych badań, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR = 0,69 (95% CrI: 0,10; 4,77), co zostało również potwierdzone w przeprowadzonej analizie wrażliwości.

## Bezpieczeństwo

**Ciężkie AEs (SAEs).** W populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą AKA a grupą VEN+R w częstości występowania SAEs, a także ciężkiego zapalenia płuc, gorączki i niedokrwistości. SAEs ogółem oraz ciężkie zapalenie płuc występowały liczbowo częściej u chorych leczonych AKA, natomiast ciężka gorączka i niedokrwistość – rzadziej, w porównaniu do VEN+R.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia (AEs 3-4 stopnia) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy AKA a VEN+R, choć częstość AEs o nasileniu 3-4 stopnia była mniejsza u chorych leczonych AKA. W przypadku poszczególnych AEs 3-4 stopnia istotne statystycznie różnice pomiędzy AKA i VEN+R wykazano dla **neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia**, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie AKA, **OR = 0,18 (95% CrI: 0,07; 0,46)**. Pozostałe AEs o nasileniu 3-4 stopnia

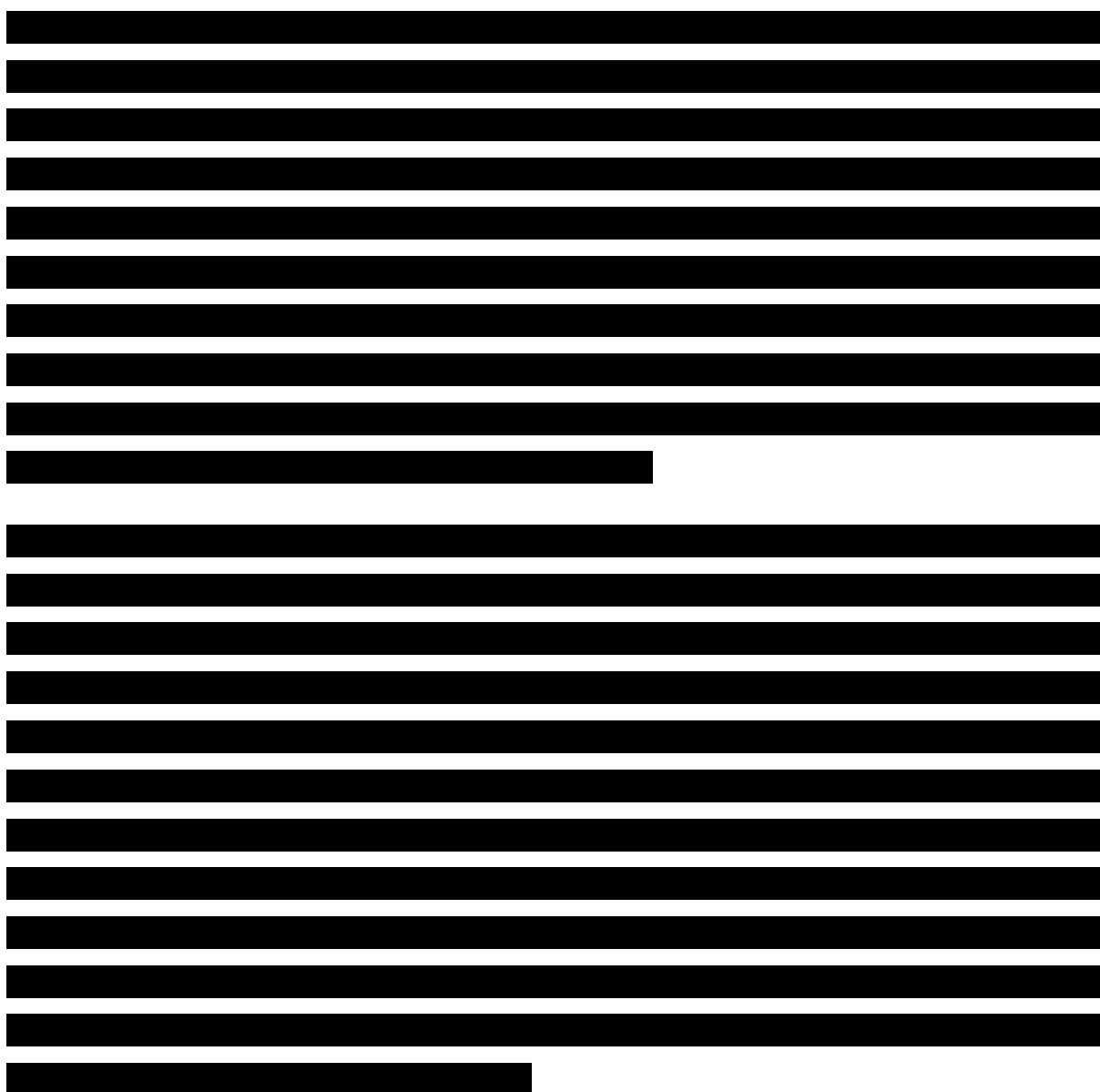
(zapalenie płuc i niedokrwistość) raportowane były liczbowo częściej w grupie AKA niż VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie.

AEs prowadzące do zgonu odnotowano z liczbowo mniejszą częstością w grupie AKA vs VEN+R, ale wynik nie był statystycznie znamienne.

Rozpatrując poszczególne AEs, częstość **neutropenii** była istotnie statystycznie mniejsza u chorych leczonych AKA vs VEN+R, **OR = 0,27 (95% CrI: 0,11; 0,67)**. Kaszel, niedokrwistość, zapalenie płuc, gorączkę, wysypkę, trombocytopenię i zakażenie górnych dróg oddechowych raportowano częściej w grupie AKA, a zaparcia, biegunkę, zmęczenie i nudności – rzadziej w grupie AKA, w porównaniu do VEN+R, ale wyniki były nieistotne statystycznie.

## 13 Dyskusja

Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej jest bardzo zróżnicowany. W początkowej fazie choroba przebiega na ogół bezobjawowo, ale po fazie łagodnego nasilenia dolegliwości choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów są zwykle związane z progresją choroby lub poważnym zakażeniem. Możliwy jest również bardziej agresywny przebieg choroby, w wyniku którego zgon może nastąpić szybciej, już po 2-3 latach. W rzadkich przypadkach (około 2-3%) przewlekła białaczka limfocytowa może ulec transformacji do bardziej agresywnej postaci chłoniaka – proces ten jest znany pod nazwą zespołu Richtera (*APD Calquence 2021*).



Z kolei w warunkach polskich dla podgrupy pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, [REDAKTOWANE] w ramach programów lekowych udostępnione jest leczenie ibrutynibem i wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem oraz wenetoklaksem w monoterapii. Pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez wspomnianych, niekorzystnych cech genetycznych, mogą otrzymać wenetoklaks z rytuksymabem, pod warunkiem wystąpienia oporności lub wczesnego nawrotu po co najmniej 1 linii immunochemioterapii. Istnieje również możliwość podania ibrutynibu pod warunkiem wystąpienia oporności lub wczesnego nawrotu po co najmniej 1 linii immunochemioterapii lub wystąpienia nawrotu/progresji choroby/braku odpowiedzi na leczenie lub w przypadku przeciwwskazań medycznych do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem-anty CD20 (MZ 21/06/2021). Refundowane schematy leczenia, dostępne w ramach programów lekowych, są technologiami wskazywanymi w wytycznych praktyki klinicznej. Niemniej, dostępne są dowody naukowe, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje refundacyjne wskazujące na konieczność udostępnienia tym chorych terapii co najmniej równie skutecznej i o mniejszej toksyczności. Odpowiedzią na powyżej opisane niezaspokojone potrzeby kliniczne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych akalabrutynibu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano opublikowane badania kliniczne z randomizacją – *ELEVATE-TN*, w którym oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapii akalabrutynibem (AKA) oraz terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów, u których wystąpiła przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*. W ocenie niezależnej komisji (IRC) odnotowano 80% istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu w grupie akalabrutynibu w porównaniu z grupą kontrolną – te wyniki zostały również potwierdzone w ocenie badaczy.

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]. W populacji ogólnej prawdopodobieństwo ORR było zbliżone pomiędzy grupami, natomiast odpowiedzi częściowe znacząco wyższe w grupie AKA. Z kolei w podgrupach zwiększonego ryzyka genetycznego wyniki wskazywały na znacząco wyższą skuteczność AKA w ocenie ORR. Nie stwierdzono istotnych różnic między akalabrutynibem, a obinutuzumabem i chlorambucylem w ocenie przeżycia całkowitego. Należy jednak pamiętać o oczekiwanym wieloletnim przeżyciu w tej jednostce chorobowej, niedojrzałych danych w

momencie analizy oraz dopuszczonym *cross-over*, umożliwiającym przejście pacjentom z grupy kontrolnej na AKA po wystąpieniu progresji. Wykazano przy tym, że podczas terapii AKA vs OBI+CHB istotnie mniejsze jest ryzyko jakichkolwiek AEs oraz niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, takich jak neutropenii, małopłytkowości i reakcji związanych z wlewem (bez względu na stopień nasilenia i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia), które ze względu na drogę administracji występują tylko po stronie komparatora. Natomiast istotnie częściej podczas terapii akalabrutynibem występowały ciężkie AEs (bez względu na stopień nasilenia i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia), jak i inne poszczególne zdarzenia niepożądane, w tym ból głowy, biegunka, urazy czy bóle stawów (bez względu na stopień nasilenia).

Porównawcza ocena z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami w leczeniu I linii CLL wymagała przeprowadzenia metaanalizy sieciowej. W porównaniu pośrednim odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu chorych po zastosowaniu akalabrutynibu, w porównaniu z komparatorami ocenianymi w populacji chorych wcześniej nieleczonych (B+R, FCR, OBI+CHB, CHB+R [REDACTED]).

[REDACTED]. W ocenie przeżycia całkowitego obserwowano również trend zmniejszenia ryzyka zgonu po zastosowaniu akalabrutynibu, ale istotny efekt obserwowano jedynie w porównaniu z interwencją CHB+R.

W przypadku pacjentów z oporną/nawrotową CLL opisano odnaniezoną w przeglądzie doniesień konferencyjnych próbę kliniczną *ELEVATE-RR*, która nie została dotychczas opublikowana w pełnym tekście, ale została opisana w raporcie, gdyż bezpośrednio porównywała AKA z ibrutynibem w docelowej populacji chorych, a publikacja jej wyników planowana jest z końcem lipca 2021 r. Dodatkowo odnaleziono badanie *ASCEND* (opisane szczegółowo w załączniku), które umożliwiło stworzenie sieci porównania pośredniego i ocenę AKA z VEN+R w tej populacji pacjentów.

*ELEVATE-RR* przeprowadzono w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową, z obecną delecją p17 lub delecją 11q. Dostępne wyniki wskazują na podobną skuteczność akalabrutynibu oraz ibrutynibu w populacji chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową – głównym celem badania było wykazanie nie mniejszej skuteczności akalabrutynibu względem ibrutynibu i została ona potwierdzona (HR = 1,00 [95% CI: 0,79; 1,27] przy założeniu nie mniejszej skuteczności w przypadku uzyskania górnej granicy CI < 1,429). Odnotowano przy tym, że leczenie akalabrutynibem wiąże się z lepszym profilem bezpieczeństwa i związane było z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, biegunki bólu stawów oraz krwotoków. Wyniki badania

wskazują więc, że przy podobnej skuteczności co ibrutynib, akalabrutynib może być bezpieczniejszą terapią, co może przekładać się na możliwość jego zastosowania w szerszej grupie pacjentów.

Z kolei badanie *ASCEND* oceniało pacjentów z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową i porównano w nim akalabrutynib z grupą kontrolną otrzymującą jedną z dwóch terapii wybranych przez lekarza prowadzącego badanie (IC, *investigator choice*): bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem lub idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem – żadna z tych terapii nie była więc komparatorem uwzględnianym w niniejszej analizie, w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową (badanie opisano w załączniku i posłużyło do stworzenia sieci porównania pośredniego). Niemniej jednak, akalabrutynib w porównaniu z grupą kontrolną IC istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, ponadto obserwowano trend w zmniejszaniu ryzyka zgonu, jednocześnie odnotowując podobny profil bezpieczeństwa co w grupie kontrolnej. [REDACTED]

W świetle dostępnych badań, monoterapia akalabrutynibem jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną zarówno dla chorych leczonych w pierwszej linii, jak i chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową.

## 14 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją oceniające akalabrutynib wśród pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo CLL – *ELEVATE-TN*, umożliwiające bezpośrednie porównanie AKA w monoterapii z jednym ze zdefiniowanych komparatorów: CHB+OBI, a także wśród chorych z nawrotową/oporną CLL badanie *ELEVATE-RR*, porównujące AKA z ibrutynibem. Nie odnaleziono jednak badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi komparatorami stosowanymi w I linii leczenia systemowego: R+B, FCR oraz CHB+R, a także z VEN+R w opornej/nawrotowej CLL. Z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej NMA, które to podejście z założenia charakteryzuje się niższą wiarygodnością;

### Ograniczenia odnalezionych badań

- Komparatorem w badaniu *ELEVATE-TN* jest skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – zgodnie z rejestracją obinutuzumab jest wskazany u chorych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Z tego względu w kryteriach włączenia do badania uwzględniono wiek  $\geq 65$  lat (zgodnie z wytycznymi w tej populacji nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny bez względu na współchorobowość) lub, w przypadku młodszych chorych  $>18$  i  $<65$  lat, dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako: klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS. W polskich warunkach kryteria refundacyjne ograniczają zastosowanie CHB+OBI do dorosłych chorych, u których nie można zastosować pełnej dawki fludarabiny ze względu na klirens kreatyniny  $>30$  ml/min oraz  $< 70$  ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS  $> 6$  (są to zatem kryteria spójne z badaniem *ELEVATE-TN*). U pozostałych starszych chorych, ale bez współchorobowości nie będzie można zastosować ani pełnej dawki fludarabiny, ani schematu CHB+OBI, zgodnie z wytycznymi i kryteriami refundacyjnymi opcją terapeutyczną będzie dla nich schemat B+R. Szersza populacja w badaniu w porównaniu do obowiązującego programu lekowego dla OBI+CHB jest także pod względem stopnia sprawności, gdyż w próbie uwzględniano chorych z punktacją 0-2 według ECOG, a w programie dla komparatora tylko z punktacją 1 według WHO. Natomiast dla proponowanego programu lekowego dla AKA kryterium sprawności jest zgodne z analizowanym badaniem (ECOG 0-2). Ograniczenie to ma zatem tylko znaczenie względem schematu CHB+OBI, ze względu na restrykcyjne kryteria refundacyjne, w polskich warunkach u pacjentów z innym ECOG, ale bez możliwości zastosowania pełnej dawki fludarabiny, zostanie podanych schemat B+R. Odnosząc się do obu przypadków należy jednak oczekiwać co najmniej podobnej skuteczności CHB+OBI vs B+R, zatem wyniki badania *ELEVATE-TN* można uznać za reprezentatywne lub nawet konserwatywne, dodatkowo inne



schematy mogące stanowić komparatory (w tym B+R) poddano ocenie w ramach porównania pośredniego;

- W ramach badania *ELEVATE-TN* po wystąpieniu progresji choroby w ocenie IRC w grupie OBI+CHB dopuszczono *cross-over* na monoterapię AKA, z której skorzystało 45 z 55 chorych wymagających kolejnej linii leczenia, co wpływa na wiarygodność analizy OS w dłuższym okresie obserwacji;
- W próbie *ELEVATE-TN* i *ELEVATE-RR* nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiena komisja centralna IRC;

[Redacted text block]

#### Ograniczenia porównania pośredniego – populacja chorych wcześniej nieleczonych

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- W porównaniu pośrednim zaplanowano i przeprowadzono ocenę OS, jednak porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego było obarczone ograniczeniami wynikającymi głównie z niedojrzałości analiz OS w uwzględnionych badaniach (w tym przede wszystkim w badaniu *ELEVATE-TN*, stanowiące jedyne źródło informacji o skuteczności akalbrutynibu wykorzystane w porównaniu pośrednim). Kolejnym ograniczeniem był problem możliwości zmiany terapii pacjentów po progresji (*cross-over*), którego wpływ starano się zmniejszyć przyjmując w podstawowym wariancie analizy założenie, że zostaną w nim wykorzystane wyniki OS uzyskane w trakcie głównych analiz PFS – co z kolei skutkowało kolejnym ograniczeniem w postaci różnych okresów obserwacji, w których oceniano OS. Prawdopodobnie w wyniku tych ograniczeń nie odnotowano istotnych różnic w większości przeprowadzonych porównań pośrednich dla tego punktu końcowego, zaznaczyć jednak należy, że w każdym przypadku kierunek efektu wskazywał na dłuższe przeżycie pacjentów poddanych terapii akalbrutynibem;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Zróżnicowanie kryteriów odnoszących się do wieku, stanu ogólnego i/lub współchorobowości pomiędzy badaniami związane było z obowiązującymi w okresie opracowywania protokołów tych badań wytycznymi praktyki klinicznej. Za złoty standard uważano immunochemioterapię w schemacie FCR, a wcześniej – chemioterapię z udziałem fludarabiny (FC). Z tego względu pacjenci zdolni tolerować tego typu agresywne leczenie, tj. młodszy i w dobrym stanie ogólnym (ang. *fit*), nie byli kwalifikowani do badań, w których testowano mniej toksyczne terapie, dedykowane jako alternatywa u osób starszych i/lub z istotnym obciążeniem chorobami

współistniejącymi (*ELEVATE-TN*, *ALLIANCE*, *RESONATE-2*). Z kolei stosowanie w badaniu schematów opartych na fludarabinie, w szczególności schematu FCR, powodowało konieczność wykluczenia, ze względów bezpieczeństwa, osób starszych i w gorszym stanie ogólnym/ze współchorobowością (ang. *unfit*; badanie *E1912*). Opracowanie leków z grupy inhibitorów BTK, takich jak akalabrutynib, doprowadziło do przełamania podziału na terapie dla pacjentów *fit* i *unfit* i zmiany w wytycznych – wnioskowana terapia jest zarejestrowana i kierowana we wnioskowanym programie do obu wymienionych grup pacjentów. Z uwagi jednak na obowiązujące autorów dostępnych badań wcześniejsze wytyczne i przeciwwskazania do poszczególnych terapii, przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z właściwymi komparatorami w populacji homogenicznej pod względem wieku, stanu ogólnego i współchorobowości nie jest możliwe.

#### Ograniczenia porównania pośredniego – chorzy z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową

- W badaniu *ASCEND* grupę kontrolną stanowiła terapia z wyboru lekarza (IC), na którą składały się terapie B+R (36/155 chorych, 23%) oraz IDE+R (119/155, 77%), wyniki w podgrupie B+R przedstawiono jedynie dla oceny PFS i bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, w pozostałych analizach w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki w ramieniu IC. Założenie to wydaje się racjonalne, biorąc pod uwagę podobne wyniki PFS uzyskane w podziale na otrzymane leczenie kontrolne;
- Populacja badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych ( $\geq 1$  linii leczenia), przy czym w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. Należy także zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego

badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA;

- W badaniach nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiona komisja centralna IRC.

## 15 Wnioski końcowe

Akalabrutynib jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału do przeżycia i proliferacji limfocytów B. W przypadku chorych bez wcześniejszego leczenia systemowego CLL, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w ramach porównania bezpośredniego i szerokiej metaanalizy sieciowej potwierdzono wyższą skuteczność kliniczną akalabrutynibu nad refundowanymi w polskich warunkach komparatorami w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Należy jednocześnie podkreślić, że jest to populacja o silnie niezaspokojonych potrzebach medycznych, bez dostępu do refundowanych terapii celowanych, rekomendowanych licznymi wytycznymi klinicznymi. W populacji pacjentów z oporną lub nawrotową CLL wykazano podobną skuteczność do ibrutynibu oraz skojarzenia wene-toklaksu z rytuksymabem, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do toksyczności kardiologicznych w porównaniu z ibrutynibem.

Refundacja akalabrutynibu w monoterapii umożliwi chorym dostęp do wyczekiwanego, nowoczesnego i skutecznego leczenia, charakteryzującego się korzystnym profilem bezpieczeństwa.

## 16 Załączniki

### 16.1 Wyniki dodatkowe do badania *ELEVATE-TN*

#### 16.1.1 PFS w ocenie IRC - analiza w podgrupach

Analizę PFS w podgrupach, poza ujętymi w rozdziale dotyczącym głównych wyników PFS, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 200. Przeżycie bez progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI)
<b>Grupa wiekowa</b>			
< 65 lat	5/28	16/24	<b>0,19 (0,07; 0,52)</b>
≥ 65 lat	21/151	77/153	<b>0,20 (0,12; 0,32)</b>
<b>Płeć</b>			
Mężczyźni	19/111	58/106	<b>0,23 (0,14; 0,39)</b>
Kobiety	7/68	35/71	<b>0,14 (0,06; 0,32)</b>
<b>Stadium choroby wg Rai</b>			
0-II	7/92	54/99	<b>0,10 (0,04; 0,21)</b>
III-IV	19/87	39/78	<b>0,34 (0,19; 0,59)</b>
<b>Stan sprawności wg ECOG</b>			
0-1	21/167	86/168	<b>0,18 (0,11; 0,28)</b>
2	5/12	7/9	0,48 (0,15; 1,52)
<b>Rozmiar największego ogniska nowotworu</b>			
< 5 cm	15/107	53/116	<b>0,23 (0,13; 0,40)</b>
≥ 5 cm ( <i>bulky disease</i> )	10/68	39/55	<b>0,14 (0,07; 0,27)</b>
< 10 cm <sup>^</sup>	bd.	bd.	<b>0,18 (0,11; 0,30)</b>
≥ 10 cm <sup>^</sup>	bd.	bd.	<b>0,22 (0,07; 0,21)</b>

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI)
<b>Status del11q22.3</b>			
Obecna	3/31	26/33	<b>0,07 (0,02; 0,22)</b>
Nieobecna	23/148	66/143	<b>0,26 (0,16; 0,41)</b>
<b>Kariotyp złożony^^</b>			
Obecny	3/31	20/32	<b>0,10 (0,03; 0,33)</b>
Nieobecny	20/117	59/121	<b>0,27 (0,16; 0,46)</b>

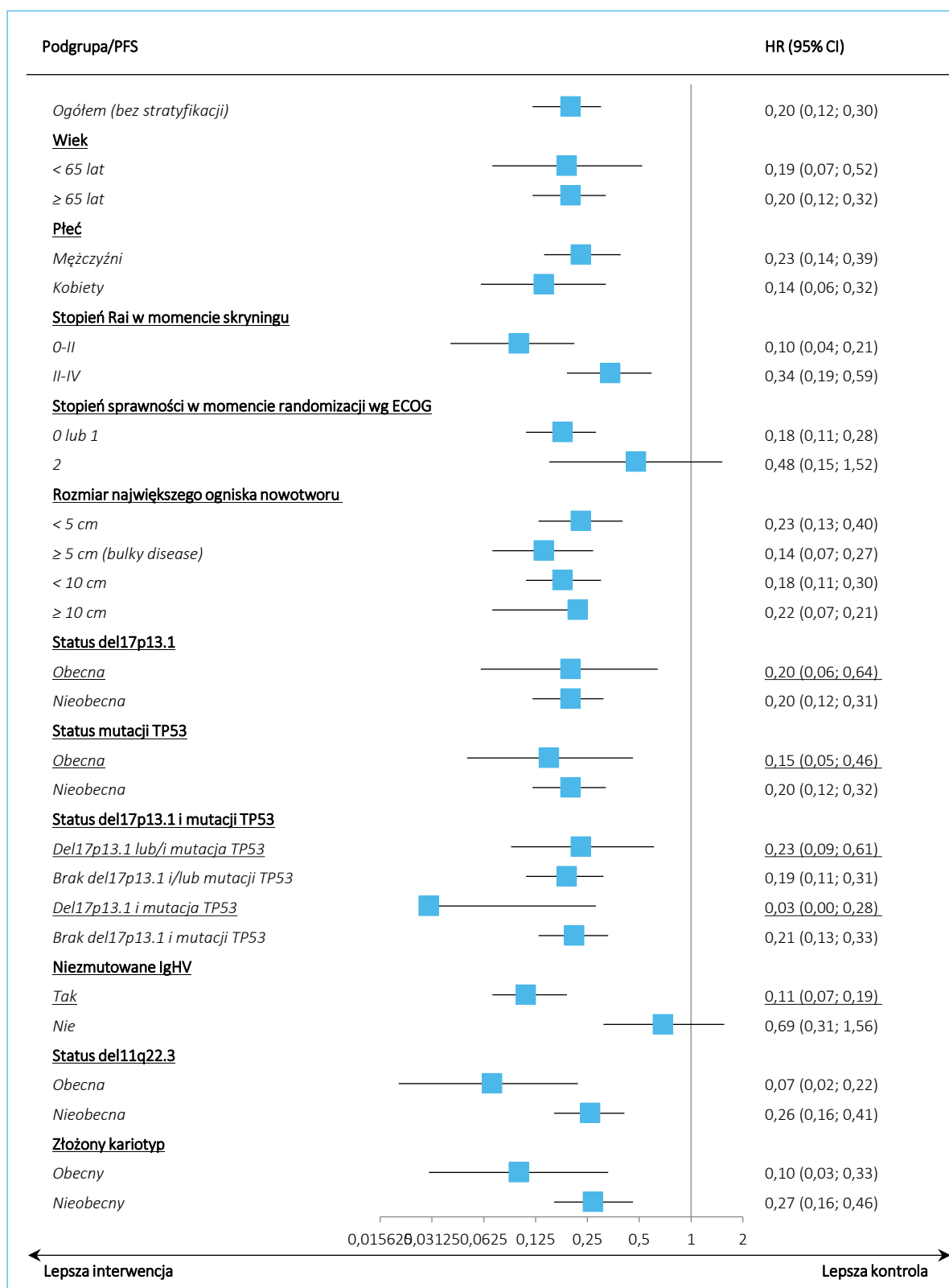
<sup>^</sup> analiza dla podgrup wyróżnionych ze względu na rozmiar największego ogniska nowotworu < 10 cm oraz ≥ 10 cm nie była zdefiniowana wcześniej;

<sup>^^</sup> obecność 3 lub więcej nieprawidłowości cytogenetycznych kariotypu, wykrytych w centralnym laboratorium.

Dla większości ocenianych podgrup wyniki były spójne z analizą główną, a istotne statystycznie różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu AKA vs OBI+CHB o od 66% do 93%.

Na poniższym wykresie przedstawiono graficznie wyniki analizy uwzględniającej wszystkie wyróżnione w badaniu *ELEVATE-TN* podgrupy – przedstawiono dane dla okresu obserwacji o medianie 28,3 miesiąca, a wyniki w populacjach docelowych dla niniejszego raportu podkreślono.

Wykres 115. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN.





## 16.1.2 Zdarzenia sercowe – poszczególne sercowe AEs i ocena w $\geq 3$ stopniu nasilenia

Dwie kolejne tabele przedstawiają pozostałe poszczególne sercowe AEs bez względu na stopień nasilenia, jak i  $\geq 3$  stopnia nasilenia. W żadnym z analizowanych sercowych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic między grupami interwencji wyróżnionych w próbie *ELEVATE-TN*.

Tabela 201. Poszczególne zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Migotanie przedsionków	6/179 (3,4%)	1/169 (0,6%)	5,66 (0,69; 46,56); p = 0,1066	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0602
Trzepotanie przedsionków	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dławica piersiowa	4/179 (2,2%)	1/169 (0,6%)	3,78 (0,43; 33,45); p = 0,2325	0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,1896
Kołatanie serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Częstoskurcz	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Niedokrwienie mięśnia sercowego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ostry zespół wieńcowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Niestabilna dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaburzenia serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewlekła niewydolność serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Kardiomegalia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sercowe nadciśnienie tętnicze	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Niewydolność lewej komory	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawał serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wysięk osierdziowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie osierdzia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Tachykardia zatokowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachykardia nadkomorowa	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dodatkowe skurcze komorowe	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Choroba zastawki aortalnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Arytmia	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Arytmia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Miażdżycza tętnic wieńcowych	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bradykardia	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Blok prawej odnogi pęczka Hisa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zastoinowa niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Tamponada serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakrzepica komór serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Skurcze dodatkowe	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Torbiel osierdziowa	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zaciskające zapalenie osierdzia	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 202. Zdarzenia sercowe – w  $\geq 3$  stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<b>Zdarzenia sercowe ogółem</b>	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); p = 0,1136	0,03 (-0,01; 0,07); p = 0,0908
<b>Migotanie przedsionków ogółem</b>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Migotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Trzepotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
<b>Inne zdarzenia sercowe ogółem</b>	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); p = 0,1136	0,03 (-0,01; 0,07); p = 0,0908
Dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Kołatanie serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Częstoskurcz	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zespół wieńcowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Niestabilna dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaburzenia serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewlekła niewydolność serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Kardiomegalia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Sercowe nadciśnienie tętnicze	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność lewej komory	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawał serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wysięk osierdziowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie osierdzia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachykardia zatokowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachykardia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Dodatkowe skurcze komorowe	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Choroba zastawki aortalnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Arytmia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Arytmia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Miażdżyca tętnic wieńcowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Bradykardia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Blok prawej odnogi pęczka Hisa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zastoinowa niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Tamponada serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakrzepica komór serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Skurcz dodatkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Torbiel osierdziowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaciskające zapalenie osierdzia	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.1.3 Poważne (*major*) krwotoki

Informacje na temat poważnych krwotoków z badania *ELEVATE-TN* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Ani w przypadku tego rodzaju zdarzeń bez względu na stopień nasilenia, jak i w  $\geq 3$  stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 203. Poważne krwotoki – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakikolwiek poważny krwotok <sup>1</sup>	3/179 (1,7%)	2/169 (1,2%)	1,42 (0,24; 8,37); p = 0,7011	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,6981
Krwotok z wrzodu żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawe wymioty	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok po zabiegu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok podtwardówkowy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%) <sup>2</sup>	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Wylew krwi do stawu	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwioplucie	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwiak poopercyjny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwotok siatkówkowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 zdefiniowany jako jakikolwiek ciężki epizod krwotoczny lub krwotok  $\geq 3$  stopnia nasilenia lub zdarzenie krwotoczne dowolnego stopnia w ośrodkowym układzie nerwowym; w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021* podano, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 46,9 miesiąca wartości te w grupie AKA wyniosły 7 (3,9%), a dla grupy OBI+CHB 2 (1,2%) – obliczony RR przez autorów niniejszego raportu nie był znamieny: 3,30 (95% CI: 0,70; 15,68), p = 0,1325;

2 pacjent doznał krwotoku podopajęczynówkowego 5 stopnia > 30 dni od otrzymania ostatniej dawki.

Tabela 204. Poważne krwotoki – w  $\geq 3$  stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakikolwiek poważny krwotok	3 <sup>^</sup> /179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Krwotok z wrzodu żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawe wymioty	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok po zabiegu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok podtwardówkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wylew krwi do stawu	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwiopłucie	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwiak pooperacyjny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwotok siatkówkowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021* podano, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 46,9 miesiąca wartości te w grupie AKA wyniosły 5 (2,8%), a dla grupy OBI+CHB 0 (0%) – obliczony RR przez autorów niniejszego raportu nie był znamieny: 10,39 (95% CI: 0,58; 186,46), p = 0,1121.

### 16.1.4 Zakażenia $\geq 3$ stopnia nasilenia

Ryzyko wystąpienia zakażeń zostało opisane w poniższej tabeli. w żadnym z analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami interwencji.

Tabela 205. Zakażenia  $\geq 3$  stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie dowolnego stopnia $\geq 3$	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); p = 0,0985	0,06 (-0,01; 0,12); p = 0,0896
<b>Zapalenie płuc, górnych dróg oddechowych i układu oddechowego</b>				
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rinowirus	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie oskrzeli	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zapalenie płuc	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Grypa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg oddechowych	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zakażenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Paciorkowcowe zapalenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bakteryjne zapalenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wirusem syncytialnym układu oddechowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
<b>Zakażenie grzybicze</b>				
Zakażenie wywołane przez <i>Aspergillus</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wywołane przez <i>Candida</i>	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rozsiana kryptokokoza	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie grzybicze	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Grzybicze zapalenie zatok	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
<b>Sepsa</b>				
Sepsa wywołana przez <i>Klebsiella</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wstrząs septyczny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bakteriemia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa bakteryjna	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa neutropeniczna	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Sepsa wywołana przez <i>Escherichia</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		
Sepsa wywołana przez <i>Pseudomonas</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Urosepsa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
<b>Żołądkowo-jelitowe</b>				
Nieżyt żołądka i jelit	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Zakażenie wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie uchyłków	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
<b>Nerki i pęcherz moczowy</b>				
Zakażenie dróg moczowych	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Zapalenie pęcherza moczowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie nerek	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
<b>Uszy, oczy i jama ustna</b>				
Zapalenie ucha zewnętrznego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4821
Zapalenie nerwu przedsionkowego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07) p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4821
Wirusowe zapalenie spojówek	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie woreczka łzowego	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67) p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4692
Przewlekłe zapalenie ucha środkowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
<b>Inne</b>				



AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zapalenie tkanki łącznej	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie wirusem <i>Epste- ina-Barra</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ropień zęba	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wirusowe	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie kaletki maziowej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie mózgu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Postępująca leukoencefalo- patia wieloogniskowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie w miejscu do- stępu naczyniowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rany	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 16.2 Wyniki dodatkowe do badania *ELEVATE-RR*

### 16.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analiza w podgrupach

W badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono także inne analizy w podgrupach dla oceny PFS niż te wymienione we wcześniejszym rozdziale – zamieszczono je w poniższej tabeli i na kolejnym wykresie. W większości podgrup odnotowano podobne wyniki jak w populacji ogólnej, które wskazywały na zbliżoną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do chorych otrzymujących IBR.

Tabela 206. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)
	AKA	IBR	
Ogółem	143/268	136/265	1,00 (0,79; 1,27)
Wiek	< 65 lat	77/124	1,09 (0,79; 1,52)
	≥ 65 lat	66/144	0,91 (0,65; 1,27)
Płeć	Mężczyźni	105/185	1,06 (0,81; 1,40)
	Kobiety	38/83	0,8 (0,56; 1,40)
Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG	0 lub 1	128/248	1,03 (0,80; 1,33)
	2	15/20	0,64 (0,32; 1,29)
Masywna zmiana nowotworowa [cm]	< 5	66/138	0,79 (0,56; 1,11)
	≥ 5	77/128	1,25 (0,90; 1,74)
Liczba wcześniejszych terapii	1-3	122/239	0,99 (0,77; 1,27)
	≥ 4	21/29	1,07 (0,57; 2,02)
Niezmutowane <i>IGHV</i>	Tak	130/220	1,09 (0,85; 1,40)
	Nie	13/44	0,60 (0,28; 1,31)
Del11q	Tak	85/167	1,08 (0,80; 1,47)
	Nie	58/100	0,86 (0,59; 1,24)
Złożony kariotyp	Tak	74/124	1,04 (0,74; 1,44)
	Nie	52/116	0,92 (0,63; 1,35)



## 16.3 Akalabrutynib vs Idelalizyb+Rytuksymab/Bendamustyna+Rytuksymab u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie RCT ASCEND

### 16.3.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – próbę ASCEND, opisaną w publikacji *Ghia 2020* oraz 3 doniesieniach konferencyjnych: *Ghia 2019* (dodatkowe dane dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca) oraz *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* (dane z okresu obserwacji o medianie 22,0 miesiąca).

Badanie ASCEND było randomizowanym, badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, porównującym skuteczność monoterapii akalabrutynibem (AKA) u pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową. Komparatorem była terapia wybrana przez badaczy (IC, z ang. *investigator choice*): idelalizyb + rytuksymab (IDEL+R) lub bendamustyna + rytuksymab (B+R).

Próba ASCEND prowadzona była w 102 ośrodkach z 25 krajów, w tym 7 ośrodkach z Polski. Finansowała ją firma Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca. Szczegóły dotyczące metodyki badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 207. Charakterystyka metodyki badania ASCEND.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ASCEND ( <i>Ghia 2020</i> ; Superiority NCT0297031)		IIA/ 3 (R2;B0;W1)	16,1 mies. (zakres: 0,03- 22,4)	Tak	Analiza skuteczności: AKA vs IC (terapia wybrana przez badaczy): 155 vs 155 Analiza bezpieczeństwa: AKA vs IC (terapia wybrana przez badaczy): 154 vs 153	Analiza skuteczności: populacja ITT Analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku	102 ośrodki z 25 krajów (w tym 7 z Polski)	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)

<sup>^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* podano informacje dla analizy końcowej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące.

W badaniu ASCEND testowano hipotezę wyższości (*superiority*) terapii akalabrutynibem, podawanym w II linii leczenia CLL nad terapią wybraną przez badacza (leczenie idelalizybem + rytuksymabem lub idelalizybem + bendamustyną). W ramach publikacji *Ghia 2020* przedstawiono wyniki analizy wykonanej z datą odcięcia danych 15 stycznia 2019 r. – mediana okresu obserwacji wyniosła 16,1 miesiąca (zakres:

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

0,03-22,4), natomiast w doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* odnaleziono informacje z okresu obserwacji o medianie 22,0 miesiące. W badaniu randomizacji w stosunku 1:1 poddano 310 chorych (155 przypisano do grupy leczonej akalabrutynibem i 155 do grupy leczonej terapią IC). Wszyscy oni stanowili populację ITT, w której oceniano skuteczność leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 307 chorych, 154 vs 153, odpowiednio AKA vs IC).

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizowane w populacji ogólnej. Ocenę PFS prowadzono centralnie, przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję (IRC, z ang. *independent review committee*). Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do progresji choroby (ocenione przez IRC zgodnie z kryteriami *iwCLL 2008*) lub zgon z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), natomiast pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) oceniany przez IRC i definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR (odpowiedź całkowita, z ang. *complete response*), CRi (odpowiedź całkowita z niekompletną regeneracją szpiku, z ang. *CR with incomplete bone marrow recovery*), nPR (odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku, z ang. *nodular partial remission*) lub PR (odpowiedź częściowa, z ang. *partial response*), czas trwania odpowiedzi (DOR) oceniany przez IRC i definiowany jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na wcześniejszą progresję choroby (ocenianych przez badaczy lub IRC według kryteriów IWCLL) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; czas wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy; ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) w ocenie badaczy; czas trwania odpowiedzi (DOR) w ocenie badaczy oraz czas do następnego leczenia CLL (TTNT), definiowanej jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania.

Oszacowano, że w celu zapewnienia około 90% mocy statystycznej przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu do wykrycia HR dla PFS na poziomie 0,55 między analizowanymi grupami i przy wystąpieniu 119 zdarzeń w analizie końcowej, konieczne było włączenie do badania 306 pacjentów. Analizę *interim* zaplanowano w momencie wystąpienia 79 zdarzeń PFS w ocenie IRC (około 67% planowanych takich zdarzeń).

Przeływ pacjentów w ramach badania *ASCEND* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 208. Przepływ pacjentów w badaniu ASCEND.

Status	AKA, n (%*)	IC, n (%*)
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania		398
Wykluczenie z badania zgodnie z kryteriami wykluczenia		75
Wycofanie zgody		13
Randomizacja		310
Populacja ITT (ocena skuteczności)	155 (100%)	155 (100%)
Brak leczenia	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Pacjenci otrzymujące leczenie (populacja bezpieczeństwa):	154 (99,3%)	153 (98,7%)
Zakończenie leczenia:		
Ogółem	30 (19,4%) <sup>^</sup>	87 (56,1%) <sup>^</sup>
Z powodu AEs	17 (11,0%) <sup>^</sup>	62 (40,0%) <sup>^</sup>
Z powodu progresji choroby	10 (6,5%)	13 (8,4%)
Wycofanie zgody	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Inne powody	2 (1,3%)	11 (7,1%)
Pacjenci pozostający w badaniu i otrzymujący leczenie w dacie odcięcia danych	124 (80%) <sup>^</sup>	38 (24,5%) <sup>^</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> różnice istotnie między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu, odpowiednio RR = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,49), p < 0,0001, RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,45), p < 0,0001 i RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,81), p = 0,0249.

Skryningowi poddano 398 pacjentów, spośród których 310 został poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej akalabrutynib AKA (n = 155) oraz do grupy otrzymującej terapię wybraną przez badacza IC (n = 155). Wśród pacjentów poddanych randomizacji, leczenia nie otrzymał 1 pacjent w grupie AKA oraz 2 w grupie IC. Przedwcześnie terapię przerwało 19,4% pacjentów w grupie AKA i 56,1% chorych w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były AEs, odpowiednio 11,0% i 40,0%; w obu przypadkach różnice między grupami były znamienne na korzyść AKA. W momencie daty odcięcia danych w grupie AKA na terapii pozostawało 80% pacjentów, a w grupie kontrolnej 24,5%.

Jakość badania ASCEND oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badanie uzyskało 3 na 5 punktów – wykonano w nim poprawnie przeprowadzony proces randomizacji i przedstawiono opis przepływu pacjentów, natomiast z uwagi brak zaślepienia odjęto 2 punkty. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz AEs ogółem w ocenie bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

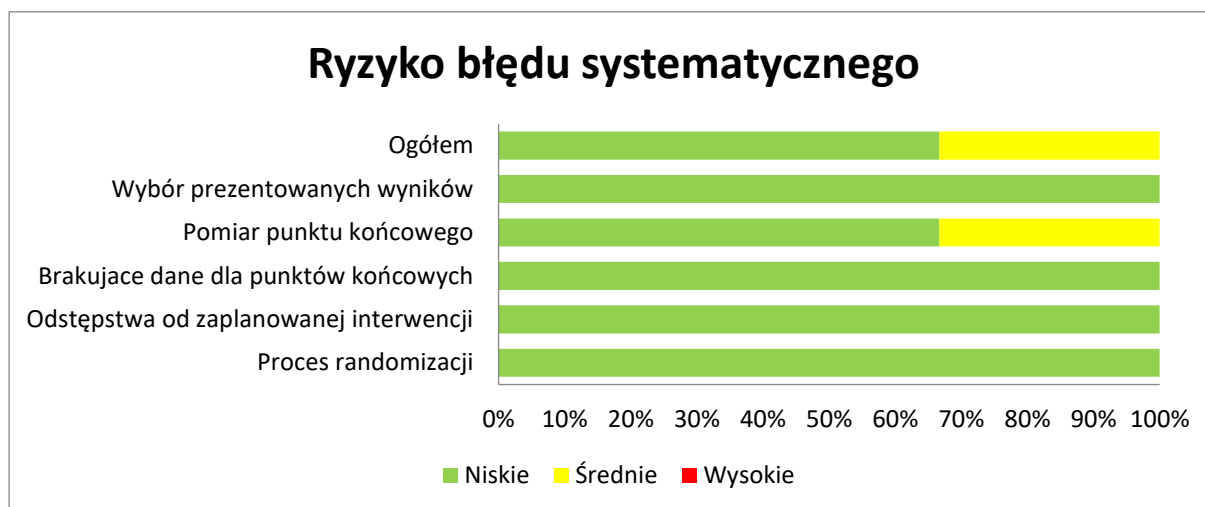
Tabela 209. Podsumowanie oceny jakości badania ASCEND według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS (IRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1, wykorzystując centralny internetowy system komputerowy oraz stratyfikację z uwagi na status delecji 17p, stopień sprawności wg ECOG oraz liczbę linii wcześniejszych terapii. Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej jedną dawkę leku i populacja ta obejmowała 99% całej populacji badania. Badanie było prowadzone bez zaślepienia, ale oceny głównego punktu końcowego w postaci PFS dokonywała niezależna, zaślepiona komisja, natomiast ocena OS jest obiektywna – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie tych punktów końcowych uznano za niskie. Natomiast za średnie uznano ryzyko podczas oceny bezpieczeństwa, gdyż wiedza o konkretnej terapii mogła wpłynąć na taką analizę. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 117. Podsumowanie oceny jakości badania ASCEND dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2.



## 16.3.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 16.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do badania ASCEND. Do badania włączono dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową na podstawie określonych kryteriów (Hallek 2018). Wśród tych kryteriów wyróżnić można: monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koeskspresją  $\geq 1$  markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5, prolimfocyty  $\leq 55\%$  limfocytów we krwi i obecność  $\geq 5 \times 10^9$  limfocytów B/l ( $5000/\mu\text{l}$ ) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy). Konieczne było także udokumentowanie obecności CD20. Choroba musiała być także aktywna, co określały konkretne kryteria, w tym postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina  $< 10$  g/dl) i/lub trombocytopenii (płytki krwi  $< 100000/\mu\text{l}$ ), masywne (tj.  $\geq 6$  cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony czy masywne węzły chłonne (tj.  $\geq 10$  cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia. Chorzy musieli otrzymać także wcześniej otrzymać  $\geq 1$  terapię ogólnoustrojową na CLL. Oprócz powyższych kryteria włączenia obejmowały także konkretne wartości parametrów laboratoryjnych, stopień sprawności 0-2 wg ECOG, a także rekomendacje dotyczące stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia obejmowały przede wszystkim konkretne schorzenia, które wykluczały pacjentów z analizowanego badania. Były to m.in. chłoniak OUN lub białaczka, białaczka prolimfocytowa lub zespół



Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie, istotna choroba sercowo-naczyniowa czy zespół złego wchłaniania. Z udziału w próbie dyskwalifikowały pacjentów także wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub wcześniejszy autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub leczenia z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od padania pierwszej dawki analizowanego leku. Kryterium wyłączenia pacjentów dotyczyły także wcześniejszego leczenia – nie mogli oni otrzymać jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, terapii przeciwciałami nowotworowymi lub badanym lekiem na 30 dni przed pierwszą dawką, leczenia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną i kortykosteroidów > 20 mg dziennie odpowiednika prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku (z przyjętymi wyjątkami). Z udziału w próbie dyskwalifikowało pacjentów także: wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych w wywiadzie, w tym anafilaksji i toksycznej martwicy naskórka, obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem, uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą), stwierdzoną w wywiadzie oraz ciąża i karmienie piersią.

Tabela 210. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania ASCEND.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) na podstawie określonych kryteriów (<i>Hałłek 2018</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koeksprecją <math>\geq 1</math> markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5</li> <li>• Prolimfocyty <math>\leq 55\%</math> limfocytów we krwi</li> <li>• Obecność <math>\geq 5 \times 10^9</math> limfocytów B/l (5000/<math>\mu</math>l) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy)</li> </ul> </li> <li>▪ Udokumentowana obecność CD20</li> <li>▪ Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> kryteriów IW-CLL:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina &lt; 10 g/dl) i/lub trombocytopenii (płytki krwi &lt; 100000/<math>\mu</math>l)</li> <li>• Masywne (tj. <math>\geq 6</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka</li> <li>▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie</li> <li>▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego</li> <li>• Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry</li> <li>• Odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby</li> </ul> </li> <li>▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>) lub QTc &gt;480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: QT / RR0,33) podczas</li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masywne węzły chłonne (tj. <math>\geq 10</math> cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia</li> <li>• Postępująca limfocytoza ze wzrostem <math>&gt; 50\%</math> w okresie 2 miesięcy lub LDT <math>&lt; 6</math> miesięcy. LDT można uzyskać przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi <math>&lt; 30 \times 10^9/l</math> (<math>30000/\mu l</math>) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) należy wykluczyć</li> <li>• Niedokrwiłość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia, słabo reagująca na terapię standardową</li> <li>• <math>\geq 1</math> z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nieplanowana utrata masy ciała <math>\geq 10\%</math> w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu</li> <li>– Znaczne zmęczenie (status ECOG 2; niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)</li> <li>– Gorączka <math>&gt; 100,5^\circ F</math> lub <math>38,0^\circ C</math> przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed skryningiem bez śladów infekcji</li> <li>– Zimne poty przez ponad miesiąc przed badaniem przesiewowym bez oznak infekcji</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu</li> <li>▪ Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka</li> <li>▪ Trwające, polekowe uszkodzenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobowa spowodowana kamicą żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne</li> <li>▪ Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie</li> </ul>
Kryteria chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie zdefiniowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub wcześniej autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub leczenia z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. Uwaga: jeśli pacjent miał ważniejszy zabieg chirurgiczny, musi odpowiednio wyzdrowieć po jakiegokolwiek toksyczności i / lub powikłaniu związanym z interwencją przed pierwszą dawką badanego leku</li> </ul>
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjent musiał otrzymać <math>\geq 1</math> terapię ogólnoustrojową na CLL. Uwaga: monoterapia sterydem lub miejscowe napromieniowanie nie jest uważane za poprzednią linię terapii. Jeśli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Otrzymanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązki zewnętrznej, przeciwciałami nowotworowymi lub badanym lekiem na 30 dni przed pierwszą dawką</li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stosowano uprzednio w monoterapii anty-CD20, pacjenci musieli otrzymać $\geq 2$ dawki	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną</li> <li>▪ Stosowanie kortykosteroidów <math>&gt; 20</math> mg dziennie odpowiednika prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak steroid wziewny dla astmy, miejscowe stosowanie steroidów jako premedykacji przed podaniem badanego leku lub kontrastu. Na przykład pacjenci wymagający sterydów w dawkach dziennych <math>&gt; 20</math> mg prednizonu z równoważną ekspozycją ogólnoustrojową dzienną lub u osób, którym podaje się sterydy z powodu białaczki wyklucza się kontrolę lub obniżenie liczby białych krwinek</li> </ul>
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>&gt; 18</math> lat</li> <li>▪ Status ECOG 0-2</li> <li>▪ Spełnienie warunków wynikających z badań laboratoryjnych <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> (<math>0,75 \times 10^9/\text{l}</math>) lub <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> (<math>0,50 \times 10^9/\text{l}</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną</li> <li>• Liczba płytek krwi <math>\geq 50000</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> (<math>50 \times 10^9/\text{l}</math>) lub <math>\geq 30000</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> (<math>30 \times 10^9/\text{l}</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić <math>\geq 75000</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> (<math>75 \times 10^9/\text{l}</math>)</li> <li>• AST i ALT (próby wątrobowe) w surowicy <math>\leq 2,0 \times \text{GGN}</math></li> <li>• Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math></li> <li>• Szacunkowy klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min, obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta <math>[(140 - \text{Age}) \times \text{masa ciała (kg)}] / (72 \times \text{kreatynina (mg/dl)})</math>; u kobiet pomnożyć przez 0,85</li> </ul> </li> <li>▪ Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu, 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy</li> <li>▪ Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki idelalazybu, 6 miesięcy po</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie, w tym anafilaksja i toksyczna martwica naskórka</li> <li>▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku</li> <li>▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)</li> <li>▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem</li> <li>▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A</li> <li>▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dekslanzaprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zubożniające sok żołądkowy</li> <li>▪ Ciąża lub karmienie piersią</li> <li>▪ Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym</li> <li>▪ Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczeniowego) <math>&gt; 2,0 \times \text{GGN}</math> (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne)</li> <li>▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie</li> <li>▪ Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją</li> </ul>

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>ostatniej dawce bendamustyny w zależności od tego, który okres jest dłuższy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie badania i przez 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu</li> <li>▪ Stan zdrowia umożliwiający udział i spełnienie wszystkich wymogów badania</li> <li>▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych</li> </ul>	<p>ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV)</li> </ul>

### 16.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentów włączonych do badania ASCEND. Autorzy badania podkreślili, że wyodrębnione grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wyjściowych.

Tabela 211. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 155	IC, N = 155
<b>Wiek [lata]</b>		
Mediana (zakres)	68 (32-89)	67 (34-90)
Chorzy ≥75 lat, n (%)	34 (22)	31 (20)
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>		
Mężczyźni	108 (70)	100 (65)
<b>Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)</b>		
0	58 (37)	55 (35)
1	78 (50)	79 (51)
2	19 (12)	21 (14)
<b>Skala Rai (wartości 3 albo 4), n (%)</b>		
Wartość 3 lub 4	65 (42)	64 (41)
<b>Masywna zmiana nowotworowa ≥ 10 cm, n (%)</b>		
≥10 cm, n (%)	22 (14)	24 (15)
<b>Podgrupa cytogenetyczna, n (%)</b>		
Obecność delecji 17p	28/155 (18)	21/154 (14)
Obecność mutacji TP53	39/152 (26)	34/153 (22)
Kariotyp złożony <sup>^</sup>	50/154 (32)	46/153 (30)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 155	IC, N = 155
<b>IGHV, n/N (%)</b>		
Zmutowany	39/152 (26)	34/153 (22)
Niezmutowany	113/152 (74)	119/153 (78)
Nieokreślony	3/154 (2)	2/153 (1)
<b>Liczba poprzednich terapii, n (%)</b>		
1	82 (53)	67 (43)
2	40 (26)	46 (30)
3	17 (11)	24 (15)
Więcej niż 4	16 (10)	18 (12)
Mediana (zakres)	1 (1-8)	2 (1-10)
<b>Rodzaje wcześniejszych terapii, n (%)</b>		
Analogi puryn	109 (70)	104 (67)
Alkulatory inne niż bendamustyna	133 (86)	131 (85)
Bendamustyna	47 (30)	48 (31)
Przeciwciała monoklonalne anti-CD20	130 (84)	119 (77)
Przeszczep komórek macierzystych	1 (1)	1 (1)
Inne*	9 (6)	6 (4)
<b>Wartości parametrów laboratoryjnych</b>		
Klirens kreatyniny < 60 ml/min., n (%)	41 (26)	37 (24)
Mediana bezwzględnej liczby limfocytów, × 10 <sup>9</sup> komórek/l (zakres)	48,9 (0,6-461,2)	37,4 (0,5-479,1)
Mediana bezwzględnej liczby neutrofilów × 10 <sup>9</sup> komórek/l (zakres)	3,8 (0,1-24,5)	4,3 (0,2-16,4)
Liczba płytek krwi, × 10 <sup>9</sup> komórek/l (zakres)	119,5 (17,0-357,0)	116,0 (23,0-454,0)

<sup>^</sup> chorzy z ≥ 3 nieprawidłowościami;

\* przeciwciała anti-CD52 (n = 6), przeciwciała anti-CD19 (n = 3), czynniki immunomodulujące (n = 2), przeciwciała anti-PD-L1 (n = 1), przeciwciała anti-CD23 (n = 1), autologiczna szczepionka z komórkami dendrytycznymi (n = 5) i hydroksykarbamid (n = 1).

W obu analizowanych w badaniu grupach uwzględniono po 155 chorych. W grupie AKA median wieku pacjentów wynosiła 68 lat, natomiast w grupie kontrolnej 67 lat. Większy odsetek analizowanych osób stanowili mężczyźni (67,1%). Przeważnie chorych charakteryzował 1 stopień sprawności wg ECOG – odpowiednio połowa pacjentów z grupy AKA i 51% chorych z grupy IC. Masywną zmianę nowotworową ≥ 10 cm odnotowano łącznie u 14,8% uczestników badania, a wartość 3 lub 4 skali Rai u 41,6% pacjentów. Biorąc pod uwagę podgrupę cytogenetyczną u 15,8% biorących udział w próbie stwierdzono delecję 17p, mutację TP53 u 23,5%, a kariotyp złożony u 31% chorych. Wśród pacjentów dominował IGHV niezmutowany (74,8%). W grupie AKA mediana wcześniejszych terapii wynosiła 1, natomiast w grupie

kontrolnej 2. Najczęściej pacjenci stosowali wcześniej tylko 1 terapię (48%). Najczęstszym wcześniej stosowanym leczeniem były alkilatory inne niż bendamustyna (86% w grupie AKA i 85% w grupie IC) oraz przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (odpowiednio 84% i 77%).

### 16.3.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *ASCEND* pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib oraz terapię wybraną przez badaczy (idelalizyb + rytuksymab/bendamustyna + rytuksymab).

Akalabrutynib podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce 100 mg do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W drugim ramieniu badania podawano idelalizyb w formie doustnej dwa razy dziennie w dawce 150 mg do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Preparat podawano w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, następnie dożylnie 500 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie cztery dawki, a następnie co 4 tygodnie trzy dawki, co daje łącznie osiem wlewów). Bendamustyna podawana była dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu cyklu 2 do 6).

U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby można było zastosować przejście (*cross-over*) na leczenie AKA. 51% pacjentów (36/68), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło monoterapię AKA.

W badaniu dopuszczalne były modyfikacje prowadzonych terapii (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego zmiany leczenia nie były dozwolone) – szczegóły zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 212. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu ASCEND.

	AKA	IDEL+R	B+R
Schemat leczenia	<b>Akalabrutynib</b> podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	<b>Idelalizyb</b> podawany doustnie 150 mg dwa razy dziennie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności w połączeniu z <b>rytuksymabem</b> (375 mg/m <sup>2</sup> dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg / m <sup>2</sup> co 2 tygodnie przez cztery dawki i następnie co 4 tygodnie dla trzech dawek, co daje łącznie osiem wlewów)	<b>Bendamustyna</b> podawana dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> w połączeniu z <b>rytuksymabem</b> (375 mg/m <sup>2</sup> dożylnie w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m <sup>2</sup> w 1 dniu cyklu 2 do 6)
Możliwość redukcji dawki leku	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Możliwość modyfikacji dawki dopuszczono w przypadku pojawienia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezwzględnej liczby neutrofilów w stopniu 4 (&lt; 500/μl) przez więcej niż 7 dni</li> <li>○ Spadku liczby płytek krwi w stopniu 3, przy obecności znaczących krwawień</li> <li>○ Spadku liczby płytek krwi w stopniu 4</li> <li>○ Nudności, wymiotów, biegunki w stopniu 3 lub 4, które utrzymywały się pomimo stosowania optymalnego leczenia przeciwwymiotnego lub przeciwbiegunkowego</li> <li>○ Jakiegokolwiek innej toksyczności w stopniu 4 lub w stopniu 3, która nie była możliwa do kontrolowania</li> </ul> </li> <li>▪ Zasady: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku pierwszego i drugiego zdarzenia: wstrzymać podawanie AKA aż do wyzdrowienia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej, możliwość wznowienia w dawce podstawowej</li> <li>○ 3 wystąpienia zdarzenia: wstrzymać AKA aż do wyzdrowienia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej, możliwość wznowienia od 100 mg doustnie raz na dobę</li> <li>○ 4 wystąpienia zdarzenia: należy zakończyć terapię AKA</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konieczne zakończenia leczenia u pacjentów z ciężkimi objawami zapalenia płuc (<i>pneumonitis</i>)</li> <li>▪ Dopuszczone modyfikacje leczenia w przypadku toksyczności związanych z ALT/AST, bilirubiną, biegunką, neutropenią, trombocytopenią oraz zakażeniami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wstrzymanie w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej w stopniu 4 lub niehematologicznej w stopniu ≥ 2 i istotnej klinicznie; przy zmianie toksyczności hematologicznej do stopnia ≤ 1 i/lub poprawie morfologii krwi (ANC ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/l) bendamustyna może być wznowiona zgodnie z decyzją lekarza, ale może być uzasadnione zmniejszenie dawki</li> <li>▪ Redukcje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toksyczność hematologiczna: w stopniu ≥ 3 do 50 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 2 dniu każdego cyklu; nawrót toksyczności – do 25 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 i 2 każdego cyklu</li> <li>○ Toksyczność niehematologiczna: istotna klinicznie toksyczność w stopniu ≥ 3 do 50 mg/m<sup>2</sup> w 1 i 2 dniu każdego cyklu</li> </ul> </li> </ul>

Dla okresu obserwacji o medianie 16,1 miesiąca badacze podali, że mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 15,7 miesiąca (zakres: 1,1-22,4 miesiąca) dla AKA i 11,5 miesiąca (zakres: 0,1-21,1) dla idelalazybu w grupie IDEL+R. Zaznaczono, że mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,5% (IQR: 52,0%; 100,0%) dla monoterapii AKA, 96,4% (IQR: 15,0%; 103,0%) i 97,9% (IQR: 2,0%; 102,0%) dla odpowiednio B i R w grupie B+R oraz 91,2% (IQR: 47,0%; 100,0%) i 98,2% (95% CI: 9,0%; 104,0%) dla odpowiednio IDEL i R w grupie IDEL+R. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Ghia 2020*, opóźnienie dawki zastosowano u 23% chorych leczonych AKA, 11% i 17% pacjentów odpowiedni dla B i R w grupie B+R oraz 58% i 19% odpowiednio dla IDEL i R w grupie IDEL+R – najczęstszą przyczyną były AEs, odpowiednio 19%, 9%, 11%, 57% i 18%. Z kolei reedukacja dawki wystąpiła u 8% chorych z grupy AKA, 17% pacjentów otrzymujących B w grupie B+R i 47% chorych stosujących IDEL w grupie IDEL+R. Informacje te podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 213. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu ASCEND.

Parametr	AKA (N = 154)	B+R (N = 35)	IDEL+R (N = 118)
Mediana względnej intensywności dawki (IQR) [%]	99,5% (52,0%; 100,0%)	B: 96,4% (15,0%; 103,0%) R: 97,9% (2,0%; 102,0%)	IDEL: 91,2% (47,0%; 100,0%) R: 98,2% (9,0%; 104,0%)
Opóźnienie dawki (%)	35 (23%)	B: 4 (11%) R: 6 (17%)	IDEL: 68 (58%) R: 23 (19%)
Redukcja dawki (%)	12 (8%)	B: 6 (17%) R: -	IDEL: 55 (47%) R: -

Dodatkowo w badaniu ASCEND podano także informacje na temat kolejnej terapii stosowanej po leczeniu analizowanym w badaniu – zarówno w grupie AKA, jak i IC mediana liczby takiego leczenia wynosiła 1. W pierwszej grupie najczęściej chorzy otrzymali przeciwciała monoklonalne anty-CD20, a w drugiej alkilatory inne niż bendamustyna. Szczegółowe informacje przedstawia kolejna tabela.

Tabela 214. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu ASCEND.

Parametr	AKA (N = 155)	IC (N = 155)
Mediana liczby kolejnych terapii (zakres)	1 (1-2)	1 (1-3)
Mediana czasu od pierwszej dawki do kolejnej terapii (zakres) [mies.]	10,2 (2-15)	11,1 (1-19)
Alkilatory inne niż bendamustyna	5 (3%)	6 (4%)



Parametr	AKA (N = 155)	IC (N = 155)
Bendamustyna	2 (1%)	1 (1%)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	7 (5%)	4 (3%)
Ibrutynib	2 (1%)	4 (3%)
Wenetoklaks	5 (3%)	2 (1%)
Inne <sup>^</sup>	1 (1%)	2 (1%)

<sup>^</sup> metotreksat (n = 1), radioterapia (n = 1) i produkt vindesine (n = 1);

<sup>^^</sup> na leczenie AKA przeszło 45 (25,4%) chorych z grupy kontrolnej.

### 16.3.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *ASCEND* głównym ocenianym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS). Oprócz tego w badaniu do punktów końcowych zaliczono również: ogólną odpowiedź na leczenie i poszczególne rodzaje odpowiedzi ocenianą przez IRC oraz lokalnie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby definiowane przez lokalnych badaczy, czas do następnego leczenia oraz trwałą poprawę hematologiczną (Tabela 215).

Wszędzie, gdzie nie zaznaczono inaczej, podano informacje z publikacji głównej dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca. Ponadto zaprezentowano także dane dla analizy końcowej dla okresu obserwacji o medianie 22,0 miesiące (dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*).

Tabela 215. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ASCEND*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i> ); ocena IRC lub badaczy	od randomizacji do progresji choroby (ocenianej przez IRC lub badaczy wg kryteriów iwCLL 2008) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i> )	czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i> )	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania
Czas trwania odpowiedzi ( <i>duration response</i> )	czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badaczy lub IRC wg kryteriów iwCLL 2008, w zależności co wystąpiło pierwsze
Czas do następnego leczenia (TTNT, <i>time to next CLL treatment</i> )	czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania
Trwała poprawa hematologiczna	poprawa cytopenii o $\geq 50\%$ lub stężenia hemoglobiny $> 11$ g/dl, płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ bądź liczby neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ z czasem trwania poprawy co najmniej 2 miesiące bez zastosowania transfuzji krwi lub czynników wzrostu

Do oceny wymienionych punktów końcowych użyto kryteriów iwCLL 2008 – szczegółowo przedstawiono je w rozdziale na temat skuteczności z badania *ELEVATE-TN*.

### 16.3.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analizę końcową przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *ASCEND* planowano wykonać po uzyskaniu 119 zdarzeń progresji. W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono wyniki analizy *interim* z datą odcięcia danych 15 stycznia 2019 r. i medianą okresu obserwacji wynoszącą 16,1 miesiąca (zakres: 0,03-22,4). Analizę punktu końcowego PFS w ocenie niezależnej komisji wykonano dla grup AKA vs B+R, AKA vs. IDEL+R oraz AKA vs IC. [REDACTED]

Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 216. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs BEN+R oraz AKA vs IC; badanie *ASCEND*.

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca						
<b>AKA vs B+R</b>						
PFS	ocena IRC	155	NO	36	16,9 (95% CI: 11,6; NO)	<b>0,36 (0,19; 0,69); p &lt; 0,0001</b>
<b>AKA vs. IDEL+R</b>						
PFS	ocena IRC	155	NO	119	15,8 (95% CI: 13,9; 17,1)	<b>0,29 (0,18; 0,46)<sup>^</sup>; p &lt; 0,0001</b>
<b>AKA vs IC</b>						
PFS	ocena IRC	155	NO	155	16,5 (95% CI: 14,0; 17,1)	<b>0,31 (0,20; 0,49); p &lt; 0,0001</b>
	ocena badaczy	155	NO (95% CI: NO; NO)	155	16,2 (95% CI: 14,0; NO)	<b>0,28 (0,18; 0,45); p &lt; 0,0001</b>
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■						
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca						
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	16,8 (bd.)	0,27 (bd.); p < 0,0001

<sup>^</sup> w publikacji do badania ASCEND podano, że 95% CI wynosi: (18,0; 0,46) – biorąc pod uwagę wartość HR, dolna granica przedziału ufności jest podana błędnie – w doniesienia konferencyjnym podano, że przedział ten powinien wynosić (0,18; 0,46); NO nie osiągnięto.

W grupie leczonej AKA nie osiągnięto mediany PFS. W grupie BEN+R wyniosła ona 16,9 miesiąca (95% CI: 11,6; NO), w grupie IDEL+R wyniosła 15,8 (95% CI: 13,9; 17,1) miesiąca, a w grupie IC wyniosła 16,5 (95% CI: 14,0; 17,1) miesiąca.

Dla wszystkich powyższych porównań monoterapia akalabrutynibem prowadziła do istotnego opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu: w odniesieniu do BEN+R HR = 0,36 (95% CI: 0,19; 0,69), p < 0,0001, w porównaniu do IDEL+R HR = 0,29 (95% CI: 0,18; 0,46), p < 0,0001, a w odniesieniu do IC HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49), p < 0,0001. W ocenie PFS przez badaczy uzyskano podobne wyniki dla porównania AKA vs IC, HR = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,45), p < 0,0001.

Badacze podali także, że 12-miesięczny PFS w grupie monoterapii AKA wyniósł 88% (95% CI: 81%; 92%), w grupie IDEL+R 68% (95% CI: 58%; 76%), a w grupie BEN+R 69% (95% CI: 50%; 82%). Z kolei 18-miesięczny PFS wyniósł 82% w grupie AKA i 48% w grupie kontrolnej (dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*).

### 16.3.4.1.1 Analiza w podgrupach

W badaniu *ASCEND* przedstawiono także inne analizy w podgrupach dla oceny PFS niż te wymienione we wcześniejszym rozdziale – zamieszczono je w poniższej tabeli i na kolejnym wykresie (podkreśleniem zaznaczono podgrupy docelowe dla niniejszego raportu, wynikające z treści wnioskowanego programu lekowego). W większości podgrup odnotowano podobne wyniki jak w populacji ogólnej, które wskazywały na istotną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do chorych otrzymujących terapię z wyboru badacza – nieistotne różnice między grupami stwierdzono tylko w podgrupie pacjentów ze stopniem sprawności 2 wg ECOG, chorych z co najmniej 4 wcześniejszymi terapiami oraz pacjentów z Azji i chorych z Australii/Nowej Zelandii.

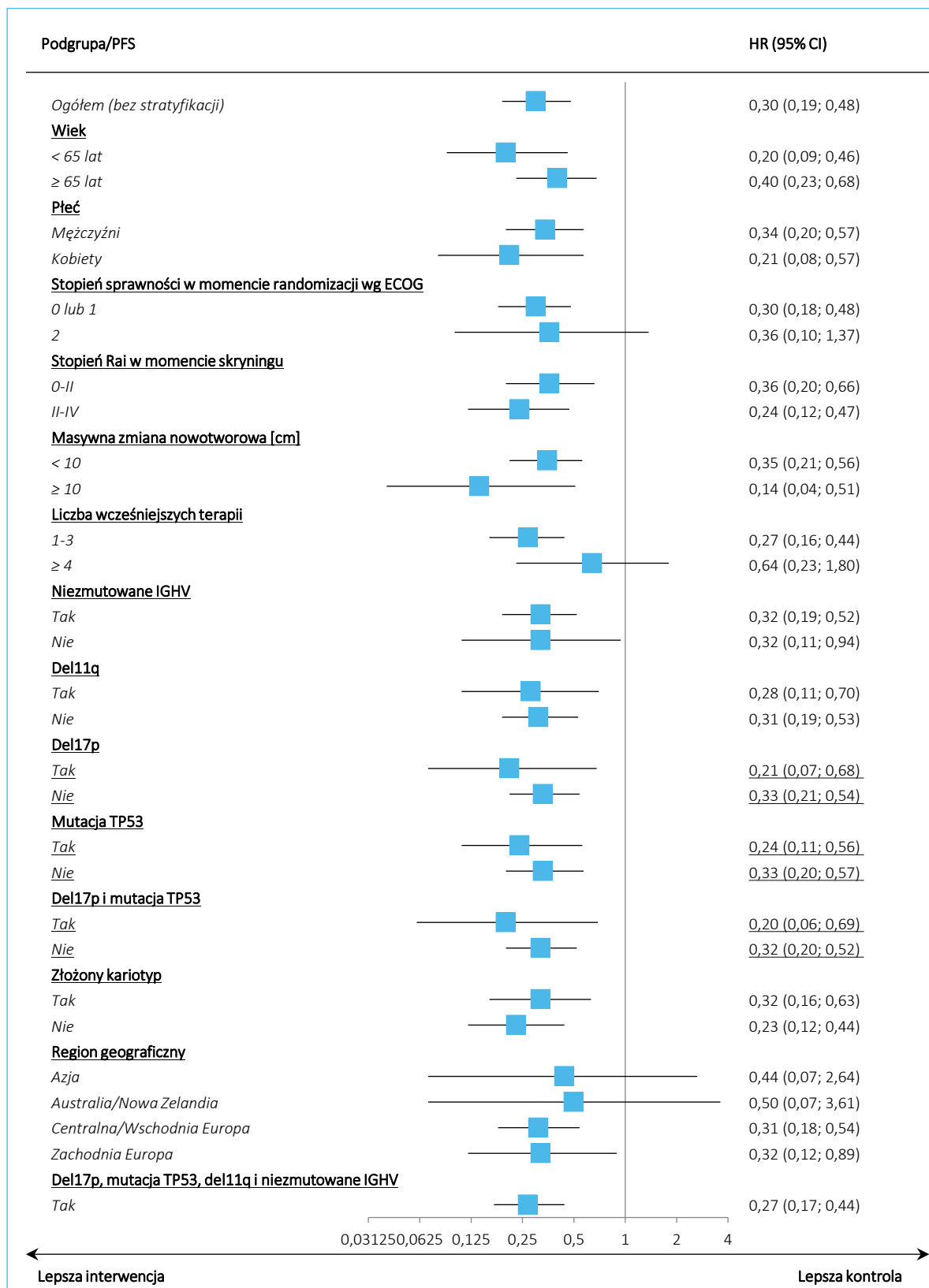
Tabela 217. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie *ASCEND*.

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)	
	AKA	IC		
Ogółem (bez stratyfikacji)	27/155	68/155	<b>0,30 (0,19; 0,48)</b>	
Wiek	< 65 lat	7/58	27/57	<b>0,20 (0,09; 0,46)</b>
	≥ 65 lat	20/97	41/98	<b>0,40 (0,23; 0,68)</b>
Płeć	Mężczyźni	22/108	45/100	<b>0,34 (0,20; 0,57)</b>
	Kobiety	5/47	23/55	<b>0,21 (0,08; 0,57)</b>
Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG	0 lub 1	24/137	60/135	<b>0,30 (0,18; 0,48)</b>
	2	3/18	8/20	0,36 (0,10; 1,37)
Stopień Rai w momencie skryningu	0-II	16/90	35/90	<b>0,36 (0,20; 0,66)</b>
	II-IV	11/65	33/64	<b>0,24 (0,12; 0,47)</b>
Masywna zmiana nowotworowa [cm]	< 10	24/133	54/131	<b>0,35 (0,21; 0,56)</b>
	≥ 10	3/22	14/24	<b>0,14 (0,04; 0,51)</b>
	1-3	21/139	59/138	<b>0,27 (0,16; 0,44)</b>

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N			HR (95% CI)
		AKA	IC	
Liczba wcześniejszych terapii	≥ 4	6/16	9/17	0,64 (0,23; 1,80)
Niezmutowane <i>IGHV</i>	Tak	bd.; mediana [mies.]: NO	bd.; mediana [mies.]: 16,2 (95% CI: 13,9; 17,1)	<b>0,32 (0,19; 0,52); p &lt; 0,0001</b>
	Nie	bd.; mediana [mies.]: NO	bd.; mediana [mies.]: 18,3 (95% CI: 11,2; NO)	<b>0,32 (0,11; 0,94); p = 0,030</b>
Del11q	Tak	bd.; mediana [mies.]: NO	bd.; mediana [mies.]: 17,0 (95% CI: 11,1; NO)	<b>0,28 (0,11; 0,70); p = 0,0037</b>
	Nie	bd.; mediana [mies.]: NO	bd.; mediana [mies.]: 16,2 (95% CI: 14,0; 18,3)	<b>0,31 (0,19; 0,53); p &lt; 0,0001</b>
Złożony kariotyp	Tak	12/50	24/46	<b>0,32 (0,16; 0,63)</b>
	Nie	12/97	40/92	<b>0,23 (0,12; 0,44)</b>
Region geograficzny	Azja	2/7	3/7	0,44 (0,07; 2,64)
	Australia/Nowa Zelandia	2/9	2/7	0,50 (0,07; 3,61)
	Centralna/Wschodnia Europa	18/99	45/99	<b>0,31 (0,18; 0,54)</b>
	Północna Ameryka	0/8	4/9	Nie oszacowano
	Zachodnia Europa	5/32	14/33	<b>0,32 (0,12; 0,89)</b>
Del17p, mutacja <i>TP53</i> , del11q i niezmutowane <i>IGHV</i>		bd.; mediana [mies.]: NO	bd.; mediana [mies.]: 16,2 (95% CI: 13,9; 17,0)	<b>0,27 (0,17; 0,44), p &lt; 0,0001</b>

NO nie osiągnięto.

Wykres 118. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie ASCEND.



### 16.3.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) w badaniu ASCEND zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, u których nie stwierdzono zgonu w momencie daty odcięcia danych byli cenzorowani w ostatniej dacie, w której było wiadomo, że pozostawali przy życiu. Natomiast chorzy, o których było wiadomo, że zmarli po dacie odcięcia danych lub pozostawali przy życiu w tym dniu byli cenzorowani na tą datę. Przeżycie całkowite jako jedyny punkt końcowy nie był analizowany w populacji ITT. Jako ograniczenie analizy OS można wskazać, że 51% pacjentów (36/68), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby przeszło (*cross-over*) na monoterapię AKA.

W momencie daty odcięcia danych 15 (10%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 18 chorych (12%, odpowiednio 13 w grupie IDEL+R i 5 w grupie BEN+R) w grupie terapii z wyboru badacza zmarło. W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,42; 1,66),  $p = 0,61$  i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami. Badacze podali także, że 12-miesięczne OS wyniosło 94% (95% CI: 89%; 97%) dla monoterapii akalabrutynibem i 91% (95% CI: 85%; 94%) dla grupy terapii wybranej przez badacza. Z kolei dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące 18-miesięczny OS wyniósł 88% w obu grupach (dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*).

Tabela 218. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	n	Mediana (95% CI)	n	Mediana (95% CI)	
OS	155	NO	155	NO	0,84 (0,42; 1,66); p = 0,61

NO nie osiągnięto.

### 16.3.4.3 Odpowiedź na leczenie

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*), którą zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania.

Analizę tego punktu końcowego oparto na badaniach fizykalnych, ocenie objawów, analizie radiologicznej i ocenie hematologicznej zgodnie z przyjętym harmonogramem. Oceny punktu końcowego dokonywano co 12 tygodni ( $\pm 14$  dni), przy czym pierwsza ocena radiologiczna już podczas trwania analizowanej



terapii (*on-treatment*) odbywała się w 4 dniu cyklu, a druga w 7 dniu 2 cyklu. Ta procedura powtarzała się do 25 cyklu, a następnie co 24 tygodnie ( $\pm 14$  dni). Oceny parametrów hematologicznych były wykonywane w ciągu 7 dni od tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego. Biopsje szpiku kostnego wykonywano w ciągu 8-12 tygodni od tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego, podczas której stwierdzono CR.

Wartość ORR została oceniona zarówno przez IRC, jak i lokalnych badaczy. Pozostałe rodzaje odpowiedzi dotyczyły oceny IRC. W dłuższym okresie obserwacji w odnalezionych abstraktach nie sprecyzowano czy ORR analizowała IRC czy badacze.

Odnalezione informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 219. Ocena odpowiedzi obiektywnej i innych rodzajów odpowiedzi – analiza IRC i lokalnych badaczy; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA	IC	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
	n/N (%)	n/N (%)			
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>					
ORR	ocena IRC	126/155 (81%; 95% CI: 74%; 87%)	117/155 (75%; 95% CI: 68%; 82%)	1,08 (0,96; 1,21) p = 0,2155, p = 0,22^	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2131
	ocena badaczy	122/155 (79%; 95% CI: 72%; 85%)	129/155 (83%; 95% CI: 77%; 88%)	0,95 (0,85; 1,05) p = 0,3120, p = 0,34^	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,3104
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą#	136* (88%; 95% CI: 82%; 93%)	119* (77%; 95% CI: 70%; 83%#)	<b>1,14 (1,03; 1,27)</b> <b>p = 0,0124,</b> <b>p = 0,01*</b>	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b> <b>NNT = 10 (6; 40)</b> <b>p = 0,0107</b>	
CR (IRC)	0/155 (0%)	2/155 (1%)	0,20 (0,01; 4,13) p = 0,2976	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2419	
PR (IRC)	126/155 (81%)	115/155 (74%)	1,10 (0,97; 1,23) p = 0,1347	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1317	
PR z limfocytozą (IRC)	11/155 (7%)	3/155 (2%)	<b>3,67 (1,04; 12,89)</b> <b>p = 0,0428</b>	<b>0,05 (0,01; 0,10)</b> <b>NNT = 20 (11; 175)</b> <b>p = 0,0274</b>	
Choroba stabilna (IRC)	9/155 (6%)	12/155 (8%)	0,75 (0,33; 1,73) p = 0,4996	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4974	
Progresja choroby (IRC)	2/155 (1%)	1/155 (1%)	2,00 (0,18; 21,83) p = 0,5698	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5616	
bd.	7/155 (5%)	22/155 (14%)	-	-	

Punkt końcowy	AKA	IC	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące^^</b>				
ORR**	124*/155 (80%)	130*/155 (84%)	0,95 (0,86; 1,06) p = 0,3764	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3751
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą**	143*/155 (92%)	136*/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* nie określono czy jest to ocena IRC czy ocena badaczy;

# dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ dane z publikacji *Ghia 2020*;

^^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*.

W badaniu *ASCEND* w krótszym okresie obserwacji w ramieniu akalabrutynibu odpowiedź obiektywną (w ocenie IRC) stwierdzono u 81,3% pacjentów, a w grupie IC u 75,5% chorych. Różnice te nie były istotne statystycznie – RB = 1,08 (95% CI: 0,96;1,21), p = 0,2155. W przypadku oceny badaczy, ORR wystąpiła u odpowiednio 78,7 % vs 83,2% chorych. Oszacowana korzyść względna wystąpienia ORR wyniosła 0,95 (95% CI: 0,85; 1,05), p = 0,3120 i także był to wynik nieistotny statystycznie. Istotne wyniki na korzyść monoterapii akalabrutynibem odnotowano natomiast w przypadku ORR z częściową odpowiedzią z limfocytozą i częściową odpowiedzią z limfocytozą, odpowiednio RB = 1,14 (95% CI: 1,03; 1,27), p = 0,0124 i RB = 3,67 (95% CI: 1,04; 12,89), p = 0,0428.

Analiza w dłuższym okresie obserwacji potwierdziła wnioskowanie o braku istotnych różnic między analizowanymi grupami w ocenie ORR, którą stwierdzono odpowiednio u 80% i 84% pacjentów, a RB wyniósł 0,95 (95% CI: 0,86; 1,06).

#### 16.3.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Punkt końcowy czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*) zdefiniowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badaczy lub IRC wg kryterium IWCLL, w zależności co wystąpiło pierwsze.

Tabela 220. Ocena DoR; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
DoR	155	NO	155	13,6 (95% CI: 11,9; NO)	<b>0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), p &lt; 0,0001</b>

NO nie osiągnięto.

W grupie AKA nie osiągnięto mediany DoR, a w grupie IC mediana ta wyniosła 13,6 miesięcy (95% CI: 11,9; NO). HR był istotny statystycznie i wyniósł 0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), p < 0,0001. W doniesieniu konferencyjnym *Ghia 2019* podano dodatkowo, że 12-miesięczny DoR wyniósł 85% (95% CI: 76%; 91%) w grupie monoterapii akalabrutynibem i 60% (95% CI: 48%; 69%) w grupie kontrolnej.

#### 16.3.4.5 Czas do następnego leczenia CLL (TTNT)

Punkt końcowy czas do następnego leczenia CLL (TTNT, z ang. *Time to next CLL treatment*) definiowany jest jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania. Wśród chorych, którzy przeszli na leczenie akalabrutynibem w wyniku *cross-over* TTNT definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia AKA do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania. Pozyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 221. Czas do wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
TTNT	155	NO	155	NO	<b>0,35 (95% CI: 0,21; 0,58)</b>
12-miesięczny TTNT	155	NO	155	NO (95% CI: 18,4; NO)	

NO nie osiągnięto.

Ryzyko wystąpienia konieczności wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół było znacznie mniejsze w grupie akalabrutynibu w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58). Badacze podali, że 12-miesięczny TTNT wyniósł 89% (95% CI: 83%; 93%) w grupie AKA i 80% (95% CI: 72%; 85%) w grupie IC.

#### 16.3.4.6 Trwała poprawa hematologiczna

W ocenianym badaniu autorzy podali dokładnej, że trwała poprawę hematologiczną zdefiniowano jako poprawę cytopenii o  $\geq 50\%$  lub stężenia hemoglobiny  $> 11$  g/dl, płytek krwi  $> 100 \times 10^9/l$  bądź liczby

neutrofilów  $> 1,5 \times 10^9/l$  z czasem trwania poprawy co najmniej 2 miesiące bez zastosowania transfuzji krwi lub czynników wzrostu.

Wskazano, że utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 67%, a w grupie IC 64%, ale różnice te były nieistotnie. Poprawa w stężeniu hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 80% vs 87%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią odpowiednio 78% vs 78% – w obu przypadkach różnice także nie były znamienne.

Tabela 222. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	IC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią	10*/15 (67%)	7*/11 (64%)	1,05 (0,59; 1,86) p = 0,8734	0,03 (-0,34; 0,40) p = 0,8728
Utrzymująca się poprawa stężenie hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią	40*/50 (80%)	35*/46 (87%)	1,05 (0,85; 1,30) p = 0,6448	0,04 (-0,13; 0,20) p = 0,6437
Utrzymująca się poprawa liczby płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią	45*/58 (78%)	45*/58 (78%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 1,0000	0,00 (-0,15; 0,15) p = 1,0000

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.3.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Ghia 2020* do badania *ASCEND* przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do jego zakończenia lub redukcji dawki, oraz oddzielnie dla pojedynczych TEAEs, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, TEAEs o znaczeniu klinicznym i sercowych AEs występujących podczas leczenia oraz TEAEs w postaci zakażeń w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 15,7 miesiąca (zakres: 1,1-22,4) dla AKA, 11,5 miesiąca (zakres: 0,1-21,1) dla IDEL i 5,5 miesiąca (zakres: 0,9-8,5) dla R w grupie IDEL+R oraz 5,6 miesiąca (zakres: 1,0-7,1) dla B i 5,5 miesiąca (zakres: 0,9-7,1) dla R w grupie B+R. Wszędzie, gdzie nie zaznaczono inaczej, podano informacje z publikacji głównej dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca. Ponadto zaprezentowano także dane dla analizy końcowej dla okresu obserwacji o medianie 22,0 miesiące (dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*) oraz dodatkowe informacje dla krótszego okresu obserwacji, pochodzące z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*.

#### 16.3.5.1 Ogólne kategorie darzenia niepożądane (AEs)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu *ASCEND* przedstawiono w tabeli poniżej. Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie AEs ogółem, jak i ciężkich, zarówno bez względu na stopień nasilenia oraz w  $\geq 3$  stopniu nasilenia pomiędzy AKA, a B+R. Z kolei podczas terapii AKA w porównania do IDEL+R stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka, o 6% dla TEAEs ogółem (w stopniu 1-5), RR = 0,94 (95% CI: 0,90; 0,99), NNT = 18 (95% CI: 11; 71),  $p = 0,0104$  i o około połowę w przypadku ciężkich AEs bez względu na stopień nasilenia oraz TEAEs ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia, odpowiednio RR = 0,51 (95% CI: 0,38; 0,69), NNT = 4 (95% CI: 3; 7),  $p < 0,0001$ , RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64), NNT = 3 (95% CI: 2; 4),  $p < 0,0001$  i RR = 0,51 (95% CI: 0,38; 0,71), NNT = 4 (3; 8),  $p < 0,0001$ .

Tabela 223. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie *ASCEND*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
Ogółem (1-4 stopień nasilenia) TEAEs	138 (89,6%)	26 (74,3%)	112 (94,9%)	1,21 (0,99; 1,48) $p = 0,0691$	<b>0,15 (0,00; 0,31)</b> $p = 0,0490$	0,94 (0,88; 1,01) $p = 0,0978$	-0,05 (-0,12; 0,01) $p = 0,0957$

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem (1-5 stopień nasilenia) TEAEs	144 (94%)	28 (80%)	117 (99%)	1,17 (0,99; 1,39) p = 0,0734	0,14 (0,00; 0,27) p = 0,0553	<b>0,94 (0,90; 0,99)</b> p = <b>0,0104</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,01)</b> NNT = <b>18 (11; 71)</b> p = <b>0,0089</b>
Ciężkie AEs	44 (29%)	9 (26%)	66 (56%)	1,11 (0,60; 2,06) p = 0,7374	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7287	<b>0,51 (0,38; 0,69)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,27 (-0,39; -0,16)</b> NNT = <b>4 (3; 7)</b> p < <b>0,0001</b>
AEs prowadzące do zgonu <sup>^</sup>	6 (4%)	2 (6%)	5 (4%)	0,68 (0,14; 3,24) p = 0,6299	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6667	0,92 (0,29; 2,94) p = 0,8874	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8880
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
Ogółem TEAEs	70 (45,5%)	15 (42,9%)	101 (85,6%)	1,06 (0,70; 1,61) p = 0,7836	0,03 (-0,16; 0,21) p = 0,7795	<b>0,53 (0,44; 0,64)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,40 (-0,50; -0,30)</b> NNT = <b>3 (2; 4)</b> p < <b>0,0001</b>
Ciężkie AEs	41 (27%)	9 (26%)	60 (51%)	1,04 (0,56; 1,93) p = 0,9127	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117	<b>0,51 (0,38; 0,71)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,25 (-0,37; -0,14)</b> NNT = <b>4 (3; 8)</b> p < <b>0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w suplemencie do publikacji podano inne wyniki, tj. odpowiednio 8 (5%), 4 (11%) i 9 (8%), ale różnice między grupami także nie były istotne dla tych danych – AKA vs B+R RR = 0,45 (95% CI: 0,14; 1,43), p = 0,1763 i AKA vs IDEL+R = 0,68 (0,27; 1,71), p = 0,4141.

### 16.3.5.2 TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

W kolejnej tabeli przedstawiono informację na temat zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas leczenia, które doprowadziły do jego zakończenia. Z uwagi na brak możliwości oszacowania u ile osób ogółem wystąpiły TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia w grupie kontrolnej B+R (podano osobne informacje dla każdego leku z jej składowych i nie wiadomo czy takie dane uwzględniały tych samych pacjentów) zrezygnowano dla niej z obliczania wartości RR i RD w porównaniu do AKA.

W grupie AKA z powodu TEAEs leczenie zakończyło 10% chorych, w grupie B+R terapię BEN z tego samego powodu zakończyło 4 11% pacjentów, a leczenie RTX 17% chorych, natomiast w grupie IDEL+R TEAEs doprowadziły do zakończenia terapii IDEL u połowy analizowanych pacjentów, a RTX u 13% pacjentów. W grupie AKA oraz B+R każde odnotowane TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia stwierdzano u pojedynczych chorych (wśród nich były m.in. ból brzucha, zwiększona aktywność ALT, nowotwór mózgu, zastoinowa niewydolność serca czy niedokrwienie mózgu w pierwszej grupie i reakcje

związane z wlewem, urosepsa, ostra niewydolność serca czy nowotwór żołądka w grupie drugiej), z kolei w grupie IDEL+R najczęściej do przerwania terapii IDEL doprowadzały biegunka (12% pacjentów) i zwiększona aktywność ALT (4%). Badacze podali ogólne wartości odsetków TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia w grupach AKA i IDEL+R, z których wynika, że są one istotnie rzadsze podczas terapii AKA, RR = 0,23 (95% CI: 0,14; 0,38), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

Tabela 224. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Prowadzące do zakończenia leczenia	16 (10%)	BEN: 4 (11%) RTX: 6 (17%)	IDEL: 59 (50%) RTX: 15 (13%)	-	-	-	-
	17 (11%)	bd.	56 (47%)	-	-	0,23 (0,14; 0,38) p < 0,0001	-0,36 (-0,47; -0,26) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca</b>							
Prowadzące do zakończenia leczenia	* (16%)	* (17%)	* (56%)				

### 16.3.5.3 AEs prowadzące do redukcji dawki

Informacje na temat AEs prowadzących do redukcji dawki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 225. TEAEs prowadzące do redukcji dawki; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
Prowadzące do redukcji dawki	5 (3%)	6 (17%) <sup>^</sup>	28 (24%) <sup>^</sup>	0,19 (0,06; 0,59) p = 0,0039	-0,14 (-0,27; -0,01) NNT = 8 (4; 91) p = 0,0333	0,14 (0,05; 0,34) p < 0,0001	-0,20 (-0,29; -0,12) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odpowiednio dla B i IDEL.

Odnotowano, że zarówno w przypadku porównania AKA vs B+R, jak i AKA vs IDEL+R odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania AEs prowadzących do redukcji dawki, odpowiednio RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,59), NNT = 8 (95% CI: 4; 91), p = 0,0039 i RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,34), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001.

### 16.3.5.4 Poszczególne TEAEs

W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych TEAEs dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub TEAEs stopnia  $\geq 3$  występujących u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup (założenia dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca; dla okresu obserwacji o medianie 22,0 miesiące przedstawiono informacje dla jakichkolwiek AEs u  $\geq 15\%$  chorych). Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia. Informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 226. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Neutropenia	30 (19,5%)	12 (34,3%)	53 (33,9%)	<b>0,57 (0,32; 0,99)</b> p = <b>0,0478</b>	-0,15 (-0,32; 0,02) NNH = 7 (4; 48) p = 0,0864	<b>0,43 (0,30; 0,63)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,25 (-0,36; -0,14)</b> NNT = <b>4 (3; 7)</b> p < <b>0,0001</b>
Biegunka	28 (18,2%)	5 (14,3%)	55 (46,6%)	1,27 (0,53; 3,06) p = 0,5903	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5598	<b>0,39 (0,26; 0,57)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,28 (-0,39; -0,18)</b> NNT = <b>4 (3; 6)</b> p < <b>0,0001</b>
Gorączka	19 (12,3%)	6 (17,1%)	21 (17,8%)	0,72 (0,31; 1,67) p = 0,4435	-0,05 (-0,18; 0,09) p = 0,4862	0,69 (0,39; 1,23) p = 0,2097	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2154
Kaszel	23 (14,9%)	2 (5,7%)	2 (1,7%)	2,61 (0,65; 10,57) p = 0,1778	0,09 (0,00; 0,19) p = 0,0579	<b>8,81 (2,12; 36,63)</b> p = <b>0,0028</b>	<b>0,13 (0,07; 0,19)</b> NNH = <b>8 (6; 14)</b> p < <b>0,0001</b>



Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia górnych dróg oddechowych	22 (14,3%)	4 (11,4%)	17 (14,4%)	1,25 (0,46; 3,40) p = 0,6619	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6380	0,99 (0,55; 1,78) p = 0,9775	0,00 (-0,09; 0,08) p = 0,9775
Ból głowy	34 (22,1%)	0 (0%)	7 (5,9%)	<b>16,03 (1,01; 255,28)</b> p = 0,0495	<b>0,22 (0,14; 0,30)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	<b>3,72 (1,71; 8,10)</b> p = 0,0009	<b>0,16 (0,08; 0,24)</b> NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
Trombocytopenia	17 (11,0%)	5 (14,3%)	16 (13,6%)	0,77 (0,31; 1,95) p = 0,5857	-0,03 (-0,16; 0,09) p = 0,6137	0,81 (0,43; 1,54) p = 0,5283	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,5326
Niedokrwistość	23 (14,9%)	4 (11,4%)	10 (8,5%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652	1,76 (0,87; 3,56) p = 0,1140	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0933
Zmęczenie	15 (9,7%)	8 (22,9%)	10 (8,5%)	<b>0,43 (0,20; 0,93)</b> p = 0,0311	-0,13 (-0,28; 0,02) NNH = 8 (4; 65) p = 0,0799	1,15 (0,54; 2,47) p = 0,7208	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7180
Nudności	11 (7,1%)	7 (20,0%)	15 (12,7%)	<b>0,36 (0,15; 0,86)</b> p = 0,0209	-0,13 (-0,27; 0,01) NNH = 8 (4; 100) p = 0,0691	0,56 (0,27; 1,18) p = 0,1269	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1326
Zapalenie płuc	16 (10,4%)	2 (5,7%)	14 (11,9%)	1,82 (0,44; 7,55) p = 0,4104	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3126	0,88 (0,45; 1,72) p = 0,7004	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7025
Wysypka	10 (6,5%)	2 (5,7%)	16 (13,6%)	1,14 (0,26; 4,96) p = 0,8649	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8593	0,48 (0,23; 1,02) p = 0,0553	-0,07 (-0,14; 0,00) p = 0,0578
Zaparcia	10 (6,5%)	5 (14,3%)	9 (7,6%)	0,45 (0,17; 1,25) p = 0,1256	-0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,2117	0,85 (0,36; 2,03) p = 0,7164	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7188
Zakażenia dróg oddechowych	16 (10,4%)	0 (0%)	8 (6,8%)	7,66 (0,47; 124,79) p = 0,1525	<b>0,10 (0,04; 0,17)</b> p = 0,0010	1,53 (0,68; 3,46) p = 0,3041	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2850
Zwiększona aktywność ALT	3 (1,9%)	3 (8,6%)	14 (11,9%)	0,23 (0,05; 1,08) p = 0,0623	-0,07 (-0,16; 0,03) p = 0,1730	<b>0,16 (0,05; 0,56)</b> p = 0,0038	<b>-0,10 (-0,16; -0,04)</b> NNT = 11 (7; 28) p = 0,0018
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	8 (22,9%)	9 (7,6%)	<b>0,01 (0,00; 0,23)</b> p = 0,0029	<b>-0,23 (-0,37; -0,09)</b> NNT = 5 (3; 7)	<b>0,04 (0,00; 0,69)</b> p = 0,0265	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNT = 14 (8; 21)

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
					<b>12)</b> <b>p = 0,0013</b>		<b>38)</b> <b>p = 0,0025</b>
Zwiększona aktywność AST	3 (1,9%)	2 (5,7%)	11 (9,3%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558	<b>0,21 (0,06; 0,73)</b> p = <b>0,0144</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,02)</b> NNT = 14 (8; 60) p = <b>0,0110</b>
Spadek liczby neutrofilów	3 (1,9%)	1 (2,9%)	9 (7,6%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	<b>0,26 (0,07; 0,92)</b> p = <b>0,0373</b>	<b>-0,06 (-0,11; 0,00)</b> NNT = 18 (10; 241) p = <b>0,0344</b>
Zwiększona aktywność aminotransferaz	0 (0%)	0 (0%)	7 (5,9%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000	<b>0,05 (0,00; 0,89)</b> p = <b>0,0411</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,01)</b> NNT = 17 (10; 68) p = <b>0,0091</b>
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące<sup>^</sup></b>							
Ból głowy	34 (22%)	0 (0%)	7 (6%)	<b>16,03 (1,01; 255,28)</b> p = <b>0,0495</b>	<b>0,22 (0,14; 0,30)</b> NNH = 5 (4; 7) p < <b>0,0001</b>	<b>3,72 (1,71; 8,10)</b> p = <b>0,0009</b>	<b>0,16 (0,08; 0,24)</b> NNH = 7 (5; 13) p < <b>0,0001</b>
Neutropenia	33 (21%)	12 (34%)	54 (46%)	0,63 (0,36; 1,08) p = 0,0936	-0,13 (-0,30; 0,04) p = 0,1384	<b>0,47 (0,33; 0,67)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,24 (-0,35; -0,13)</b> NNT = 5 (3; 8) p < <b>0,0001</b>
Biegunka	30 (20%)	5 (14%)	58 (49%)	1,36 (0,57; 3,26) p = 0,4861	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4396	<b>0,40 (0,27; 0,57)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,30 (-0,41; -0,19)</b> NNT = 4 (3; 6) p < <b>0,0001</b>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	30 (20%)	4 (11%)	19 (16%)	1,70 (0,64; 4,53) p = 0,2845	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1979	1,21 (0,72; 2,04) p = 0,4747	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4676
Kaszel	25 (16%)	2 (6%)	18 (15%)	2,84 (0,71; 11,44) p = 0,1417	<b>0,11 (0,01; 0,20)</b> p = <b>0,0326</b>	1,06 (0,61; 1,86) p = 0,8265	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,8257
Niedokrwistość	24 (16%)	4 (11%)	11 (9%)	1,36 (0,51; 3,68) p = 0,5404	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,4972	1,67 (0,85; 3,27) p = 0,1340	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1141
Gorączka	21 (14%)	6 (17%)	22 (19%)	0,80 (0,35; 1,82) p = 0,5888	-0,04 (-0,17; 0,10) p = 0,6136	0,73 (0,42; 1,26) p = 0,2631	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2687

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	17 (11%)	8 (23%)	10 (9%)	0,48 (0,23; 1,03) p = 0,0591	-0,12 (-0,27; 0,03) p = 0,1167	1,30 (0,62; 2,74) p = 0,4858	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4761
Nudności	11 (7%)	7 (20%)	16 (14%)	<b>0,36 (0,15; 0,86)</b> p = 0,0209	-0,13 (-0,27; 0,01) NNH = 8 (4; 100) p = 0,0691	0,53 (0,25; 1,09) p = 0,0850	-0,06 (-0,14; 0,01) p = 0,0891
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	8 (23%)	9 (8%)	<b>0,01 (0,00; 0,23)</b> p = 0,0029	<b>-0,23 (-0,37; -0,09)</b> NNT = 5 (3; 12) p = 0,0013	<b>0,04 (0,00; 0,69)</b> p = 0,0265	<b>-0,08 (-0,13; -0,03)</b> NNT = 14 (8; 38) p = 0,0025
<b>3 lub 4 stopień nasilenia</b>							
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Neutropenia	24 (15,6%)	11 (31,4%)	47 (39,8%)	<b>0,50 (0,27; 0,91)</b> p = 0,0247	-0,16 (-0,32; 0,01) NNH = 7 (4; 177) p = 0,0585	<b>0,39 (0,25; 0,60)</b> p < 0,0001	<b>-0,24 (-0,35; -0,14)</b> NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
Biegunka	2 (1,3%)	0 (0%)	28 (23,7%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	<b>0,05 (0,01; 0,23)</b> p < 0,0001	<b>-0,22 (-0,30; -0,15)</b> NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Gorączka	1 (0,6%)	1 (2,9%)	8 (6,8%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	<b>0,10 (0,01; 0,76)</b> p = 0,0260	<b>-0,06 (-0,11; -0,01)</b> NNT = 17 (10; 71) p = 0,0107
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (1,9%)	1 (2,9%)	4 (3,4%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Ból głowy	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Trombocytopenia	6 (3,9%)	1 (2,9%)	9 (7,6%)	1,36 (0,17; 10,97) p = 0,7706	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7469	0,51 (0,19; 1,40) p = 0,1901	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1980

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwiłość	18 (11,7%)	3 (8,6%)	8 (6,8%)	1,36 (0,42; 4,38) p = 0,6021	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5634	1,72 (0,78; 3,83) p = 0,1807	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1575
Zmęczenie	2 (1,3%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zapalenie płuc	8 (5,2%)	1 (2,9%)	10 (8,5%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	0,61 (0,25; 1,51) p = 0,2856	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,2941
Wysypka	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,4%)	-	-	0,09 (0,00; 1,57) p = 0,0976	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0607
Zaparcia	0 (0%)	2 (5,7%)	0 (0%)	<b>0,05 (0,00; 0,95)</b> <b>p = 0,0460</b>	-0,06 (-0,14; 0,03) NNH = 18 (8; 38) p = 0,1799	-	-
Zakażenia dróg oddechowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Zwiększona aktywność ALT	2 (1,3%)	1 (2,9%)	10 (8,5%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	<b>0,15 (0,03; 0,69)</b> <b>p = 0,0142</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,02)</b> <b>NNT = 14 (8; 55)</b> <b>p = 0,0084</b>
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zwiększona aktywność AST	1 (0,6%)	1 (2,9%)	6 (5,1%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,13 (0,02; 1,05) p = 0,0551	<b>-0,04 (-0,09; 0,00)</b> <b>p = 0,0367</b>
Spadek liczby neutrofilów	2 (1,3%)	1 (2,9%)	9 (7,6%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	<b>0,17 (0,04; 0,77)</b> <b>p = 0,0219</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,01)</b> <b>NNT = 16 (9; 83)</b> <b>p = 0,0153</b>
Zwiększona aktywność aminotransferaz	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,1%)	-	-	0,06 (0,00; 1,04) p = 0,0531	<b>-0,05 (-0,09; -0,01)</b> <b>p = 0,0171</b>

**Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące<sup>^</sup>**

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból głowy	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Neutropenia	26 (17%)	11 (31%)	47 (40%)	<b>0,54 (0,29; 0,98)</b> p = <b>0,0430</b>	-0,15 (-0,31; 0,02) NNH = 7 (4; 52) p = 0,0836	<b>0,42 (0,28; 0,64)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,23 (-0,34; -0,12)</b> NNT = 5 (3; 9) p < <b>0,0001</b>
Biegunka	3 (2%)	0 (0%)	29 (25%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942	<b>0,08 (0,02; 0,25)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,23 (-0,31; -0,15)</b> NNT = 5 (4; 7) p < <b>0,0001</b>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (2%)	1 (3%)	4 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Niedokrwistość	19 (12%)	3 (9%)	8 (7%)	1,44 (0,45; 4,60) p = 0,5386	0,04 (-0,07; 0,14) p = 0,4874	1,82 (0,83; 4,01) p = 0,1377	0,06 (-0,01; 0,12) p = 0,1142
Gorączka	1 (1%)	1 (3%)	8 (7%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	<b>0,10 (0,01; 0,76)</b> p = <b>0,0260</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,01)</b> NNT = 17 (10; 71) p = <b>0,0107</b>
Zmęczenie	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	1 (3%)	2 (2%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*.

Biorąc pod uwagę AEs bez względu na stopień nasilenia w krótszym okresie obserwacji podczas terapii AKA w odniesieniu do B+R istotnie rzadziej występowały neutropenia (RR = 0,57 [95% CI: 0,32; 0,99], p = 0,0478), zmęczenie (RR = 0,43 [95% CI: 0,20; 0,93], p = 0,0311) i nudności (RR = 0,36 [95% CI: 0,15; 0,86]), p = 0,0209 oraz reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,23], NNT = 5 [95% CI: 3;

12],  $p = 0,0013$ ; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), przy czym wskazać należy, że wyniki obliczeń RD dla pierwszych trzech były nieznamiennie. Z kolei istotnie wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do B+R stwierdzono dla bólu głowy,  $RR = 16,03$  (95% CI: 1,01; 255,28),  $NNH = 5$  (95% CI: 4; 7),  $p = 0,0495$ . W dłuższym okresie obserwacji powyższe wnioskowanie potwierdziło się dla bólu głowy, nudności i reakcji związanych z wlewem.

W przypadku zestawienia AKA vs IDEL+R istotnie wyższe ryzyko dla okresu obserwacji o medianie 16,1 miesiąca stwierdzono dla kaszlu i bólu głowy, odpowiednio  $RR = 8,81$  (95% CI: 2,12; 36,68),  $NNH = 8$  (95% CI: 6; 14),  $p = 0,0028$  i  $RR = 3,72$  (95% CI: 1,71; 8,10),  $NNH = 7$  (95% CI: 5; 13),  $p = 0,0009$ . Natomiast istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do IDEL+R występowały: neutropenia ( $RR = 0,43$  [95% CI: 0,30; 0,63],  $NNT = 4$  [95% CI: 3; 7],  $p < 0,0001$ ), biegunka ( $RR = 0,39$  [95% CI: 0,26; 0,57],  $NNT = 4$  [95% CI: 3; 6],  $p < 0,0001$ ), zwiększona aktywność ALT ( $RR = 0,16$  [95% CI: 0,05; 0,56],  $NNT = 11$  [95% CI: 7; 28],  $p = 0,0038$ ), reakcje związane z wlewem ( $RR = 0,04$  [95% CI: 0,00; 0,69],  $NNT = 14$  [95% CI: 8; 38],  $p = 0,0265$ ; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), zwiększona aktywność AST ( $RR = 0,21$  [95% CI: 0,06; 0,73],  $NNT = 14$  [95% CI: 8; 60],  $p = 0,0144$ ), spadek liczby neutrofilów ( $RR = 0,26$  [95% CI: 0,07; 0,92],  $NNT = 18$  [95% CI: 10; 241],  $p = 0,0373$ ) i zwiększona aktywność aminotransferaz ( $RR = 0,05$  [95% CI: 0,00; 0,89],  $NNT = 17$  [95% CI: 10; 68],  $p = 0,0411$ ). W okresie obserwacji o medianie 22,0 miesiące powyższe wnioskowanie potwierdziło się dla bólu głowy, neutropenii, biegunki i reakcji związanych z wlewem.

W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia istotnie w krótszym okresie obserwacji rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia B+R stwierdzano: neutropenię ( $RR = 0,50$  [95% CI: 0,27; 0,91],  $p = 0,0247$ ) i zaparcia ( $RR = 0,05$  [95% CI: 0,00; 0,95],  $p = 0,0460$ ), przy czym trzeba zaznaczyć, że wyniki obliczeń RD były nieznamiennie. W okresie obserwacji o medianie 22,0 miesiące podobne istotne wyniki dotyczyły neutropenii.

Z kolei podczas terapii AKA w porównaniu do IDEL+R istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca dotyczyło neutropenii, biegunki, gorączki, zwiększonej aktywności ALT i spadku liczby neutrofilów, odpowiednio  $RR = 0,39$  (95% CI: 0,25; 0,60),  $NNT = 5$  (95% CI: 3; 8),  $p < 0,0001$ ,  $RR = 0,05$  (95% CI: 0,01; 0,23),  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 7),  $p < 0,0001$ ,  $RR = 0,10$  (95% CI: 0,01; 0,76),  $NNT = 17$  (95% CI: 10; 71),  $p = 0,0260$ ,  $RR = 0,15$  (95% CI: 0,03; 0,69),  $NNT = 14$  (95% CI: 8; 55),  $p = 0,0142$  i  $RR = 0,17$  (95% CI: 0,04; 0,77),  $NNT = 16$  (95% CI: 9; 83),  $p = 0,0219$ . W okresie obserwacji o medianie 22,0 miesiące podobne istotne wyniki dotyczyły neutropenii, biegunki i gorączki.

### 16.3.5.5 Ciężkie AEs

W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub zdarzeń stopnia  $\geq 3$  występujących u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup. Dane te zaprezentowano oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia.

Nie stwierdzono istotnych różnic w analizowanych ciężkich AEs dla porównania AKA vs B+R. Natomiast dla zestawienia AKA vs IDEL+R odnotowano, że znamienne rzadziej w pierwszej grupie występowały: w ocenie bez względu na stopień nasilenia – biegunka (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,36], NNT = 8 [95% CI: 6; 16],  $p = 0,0030$ ) i gorączka (RR = 0,10 [95% CI: 0,01; 0,76], NNT = 17 [95% CI: 10; 71],  $p = 0,0260$ ), a w ocenie AEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia – biegunka (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,36], NNT = 8 [95% CI: 6; 16],  $p = 0,0030$ ). Informacje te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 227. Ciężkie zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	8 (5%)	1 (3%)	10 (8%)	1,82 (0,23; 14,07) $p = 0,5669$	0,02 (-0,04; 0,09) $p = 0,4834$	0,61 (0,25; 1,51) $p = 0,2856$	-0,03 (-0,09; 0,03) $p = 0,2941$
Migotanie przedsionków	3 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	0,68 (0,07; 6,36) $p = 0,7368$	-0,01 (-0,07; 0,05) $p = 0,7640$	5,37 (0,28; 103,04) $p = 0,2645$	0,02 (-0,01; 0,05) $p = 0,1437$
Duszność	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) $p = 0,9226$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$	1,53 (0,14; 16,70) $p = 0,7261$	0,00 (-0,02; 0,03) $p = 0,7165$
Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) $p = 0,9226$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$	1,53 (0,14; 16,70) $p = 0,7261$	0,00 (-0,02; 0,03) $p = 0,7165$
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	1,16 (0,06; 23,67) $p = 0,9226$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$	0,77 (0,11; 5,36) $p = 0,7885$	0,00 (-0,03; 0,03) $p = 0,7914$
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) $p = 0,9226$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$	3,84 (0,19; 79,21) $p = 0,3838$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,2681$
Owrzodzenia skóry	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) $p = 0,9226$	0,01 (-0,03; 0,06) $p = 0,5545$	3,84 (0,19; 79,21) $p = 0,3838$	0,01 (-0,01; 0,04) $p = 0,2681$

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Rak kolczystokomórkowy skóry	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681
Zakażenie dróg moczowych	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Niedokrwistość	1 (1%)	1 (3%)	4 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,19 (0,02; 1,69) p = 0,1370	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1252
Ból w klatce piersiowej	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Biegunka	1 (1%)	0 (0%)	16 (14%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	<b>0,05 (0,01; 0,36)</b> <b>p = 0,0030</b>	<b>-0,13 (-0,19; -0,07)</b> <b>NNT = 8 (6; 16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Złamanie kości udowej	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Grypa	1 (1%)	1 (3%)	2 (2%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Gorączka	1 (1%)	1 (3%)	8 (7%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	<b>0,10 (0,01; 0,76)</b> <b>p = 0,0260</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,01)</b> <b>NNT = 17 (10; 71)</b> <b>p = 0,0107</b>
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zapalenie jelita grubego	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	-	-	0,11 (0,01; 2,10) p = 0,1425	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1153
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231



Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie jelit	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	-	-	0,11 (0,01; 2,10) p = 0,1425	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1153
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	8 (5%)	1 (3%)	9 (8%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	0,68 (0,27; 1,71) p = 0,4141	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4218
Migotanie przedsionków	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Duszność	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	0,77 (0,11; 5,36) p = 0,7885	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7914
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681
Owrzodzenia skóry	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Rak kolczystokomórkowy skóry	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zakażenie dróg moczowych	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Niedokrwistość	1 (1%)	1 (3%)	4 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,19 (0,02; 1,69) p = 0,1370	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1252
Ból w klatce piersiowej	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,77 (0,05; 12,12) p = 0,8501	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8522
Biegunka	1 (1%)	0 (0%)	16 (14%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	<b>0,05 (0,01; 0,36)</b> <b>p = 0,0030</b>	<b>-0,13 (-0,19; -0,07)</b> <b>NNT = 8 (6; 16)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Złamanie kości udowej	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Grypa	1 (1%)	1 (3%)	2 (2%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Gorączka	0 (%)	1 (3%)	6 (5%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,06 (0,00; 1,04) p = 0,0531	<b>-0,05 (-0,09; -0,01)</b> <b>p = 0,0171</b>
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zapalenie jelita grubego	0 (%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie jelit	0 (%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (%)	0 (0%)	2 (2%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (%)	0 (0%)	3 (9%)	-	-	0,11 (0,01; 2,10) p = 0,1425	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1153

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.3.5.6 TEAEs o znaczeniu klinicznym

Dane dotyczące TEAEs o znaczeniu klinicznym w badaniu ASCEND przedstawiono w tabeli poniżej. W żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono przypadków tachykardii komorowej.

Dla porównania AKA vs B+R jedyne istotne różnice wykazano tylko dla krwawienia, które było częstsze podczas terapii AKA, RR = 4,55 (95% CI: 1,15; 17,92), NNH = 5 (95% CI: 4; 11), p = 0,0305. Z kolei w zestawieniu AKA i IDEL+R znamienne częściej występowały w ocenie bez względu na stopień nasilenia – zdarzenia sercowe (RR = 2,47 [95% CI: 1,22; 5,01], NNH = 9 [95% CI: 6; 30], p = 0,0124), krwawienie (RR = 3,41 [95% CI: 1,72; 6,74], NNH = 6 [95% CI: 4; 11], p = 0,0004). Biorąc pod uwagę zestawienie AKA vs IDEL+R istotnie rzadziej w ocenie bez względu na stopień nasilenia w pierwszej grupie stwierdzano ogółem takie TEAEs (RR = 0,86 [95% CI: 0,79; 0,93], NNT = 8 [95% CI: 5; 18], p = 0,0004) i hepatotoksyczność (RR = 0,16 [95% CI: 0,07; 0,35], NNT = 5 [95% CI: 4; 7], p < 0,0001), a w ocenie TEAEs o znaczeniu klinicznym  $\geq 3$  stopnia nasilenia także takie TEAEs ogółem, hepatotoksyczność i zakażenia, odpowiednio RR = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,64), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001, RR = 0,09 (95% CI: 0,03; 0,29), NNT = 5 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001 i RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 5; 32), p = 0,0097. Ponadto podano, że w krótszym okresie obserwacji w grupie AKA częstsze były wtórne nowotwory złośliwe, RR

= 2,98 (95% CI: 1,31; 6,81),  $p = 0,0095$ , NNH = 12 (95% CI: 7; 37). Z kolei w dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie wybranych TEAEs o znaczeniu klinicznym między AKA, a IC.

Tabela 228. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia							
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca							
Ogółem	127 (82%)	26 (74%)	113 (96%)	1,11 (0,90; 1,37) $p = 0,3250$	0,08 (-0,07; 0,24) $p = 0,3063$	<b>0,86 (0,79; 0,93)</b> $p = 0,0004$	<b>-0,13 (-0,20; -0,06)</b> NNT = 8 (5; 16) $p = 0,0002$
Zdarzenia sercowe	29 (13%)	3 (9%)	9 (8%)	2,20 (0,71; 6,81) $p = 0,1724$	0,10 (-0,01; 0,21) $p = 0,0711$	<b>2,47 (1,22; 5,01)</b> $p = 0,0124$	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b> NNH = 9 (6; 30) $p = 0,0050$
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	4 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) $p = 0,5669$	0,02 (-0,04; 0,09) $p = 0,4834$	1,53 (0,47; 4,97) $p = 0,4768$	0,02 (-0,03; 0,07) $p = 0,4602$
Krwawienie	40 (26%)	2 (6%)	9 (8%)	<b>4,55 (1,15; 17,92)</b> $p = 0,0305$	<b>0,20 (0,10; 0,31)</b> NNH = 5 (4; 11) $p = 0,0001$	<b>3,41 (1,72; 6,74)</b> $p = 0,0004$	<b>0,18 (0,10; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 11) $p < 0,0001$
Poważne krwawienie <sup>^</sup>	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) $p = 0,7368$	-0,01 (-0,07; 0,05) $p = 0,7640$	0,77 (0,16; 3,73) $p = 0,7415$	-0,01 (-0,04; 0,03) $p = 0,7450$
Hepatotoksyczność <sup>^^</sup>	7 (5%)	3 (9%)	33 (28%)	0,53 (0,14; 1,95) $p = 0,3396$	-0,04 (-0,14; 0,06) $p = 0,4226$	<b>0,16 (0,07; 0,35)</b> $p < 0,0001$	<b>-0,23 (-0,32; -0,15)</b> NNT = 5 (4; 7) $p < 0,0001$
Nadciśnienie	5 (3%)	0 (0%)	5 (4%)	2,55 (0,14; 45,16) $p = 0,5221$	0,03 (-0,02; 0,08) $p = 0,1855$	0,77 (0,23; 2,59) $p = 0,6678$	-0,01 (-0,06; 0,04) $p = 0,6722$
Zakażenia	87 (57%)	17 (49%)	77 (65%)	1,16 (0,81; 1,68) $p = 0,4210$	0,08 (-0,10; 0,26) $p = 0,3966$	0,87 (0,72; 1,05) $p = 0,1394$	-0,09 (-0,20; 0,03) $p = 0,1396$
Wtórne nowotwory złośliwe <sup>***</sup> skóry z	10 (6%)	1 (3%)	3 (3%)	2,27 (0,30; 17,18) $p = 0,4263$	0,04 (-0,03; 0,10) $p = 0,2913$	2,55 (0,72; 9,07) $p = 0,1471$	0,04 (-0,01; 0,09) $p = 0,1080$

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry#							
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące**</b>							
Migotanie przedsionków	9* (6%)	5* (3%)		1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870		0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780	
Poważne krwawienie	5* (3%)	5* (3%)		0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916		0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916	
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry	8* (5%)	3* (2%)		2,65 (0,72; 9,80) p = 0,1443		0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1254	
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
Ogółem	64 (42%)	17 (49%)	95 (81%)	0,86 (0,58; 1,26) p = 0,4320	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4525	<b>0,52 (0,42; 0,64)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,39 (-0,50; -0,28)</b> <b>NNT = 3 (3; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Zdarzenia sercowe	5 (3%)	3 (9%)	4 (3%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814	0,96 (0,26; 3,49) p = 0,9479	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9480
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Krwawienie	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Poważne krwawienie^	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Hepatotoksyczność^^	3 (2%)	2 (6%)	26 (22%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558	<b>0,09 (0,03; 0,29)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,20 (-0,28; -0,12)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Nadciśnienie	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942	2,30 (0,24; 21,82) p = 0,4685	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4309

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia	23 (15%)	4 (11%)	33 (28%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652	<b>0,53 (0,33; 0,86)</b> p = <b>0,0097</b>	<b>-0,13 (-0,23; -0,03)</b> NNT = <b>8 (5; 32)</b> p = <b>0,0096</b>
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry <sup>#</sup>	5 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018	8,45 (0,47; 151,23) p = 0,1472	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> p = <b>0,0424</b>

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC;

\*\*\* wtórne nowotwory złośliwe wystąpiły u 21/154 (14%) pacjentów z grupy AKA i 7/153 (5%) pacjentów z grupy IC, różnice były istotne: RR = 2,98 (95% CI: 1,31; 6,81), p = 0,0095, NNH = 12 (95% CI: 7; 37);

# dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ definiowane jako jakiegokolwiek poważne krwawienie lub krwawienie w  $\geq 3$  stopniu nasilenia lub krwawienie do OUN dowolnego nasilenia; w grupie AKA zdarzeniami były krwotok z przewodu pokarmowego (n = 2) i plamica małopłytkowa (n = 1), w grupie IDEL+R krwotok z przewodu pokarmowego, immunologiczna plamica małopłytkowa i krwiomocz (po 1 pacjencie), a dla grupy B+R niedokrwistość krwotoczna i krwotok z guza (obie u 1 pacjenta);

^^ definiowana jako wybrana grupa zdarzeń wątrobowych, w tym niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość i inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, badania związane z wątrobą, nieprawidłowości oraz niezakaźne zapalenie wątroby.

### 16.3.5.7 Sercowe TEAEs

Dane dotyczące TEAEs związanych z sercem w badaniu *ASCEND* przedstawiono w tabeli poniżej. Ogółem takie zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u 13% chorych z grupy AKA, 9% chorych otrzymujących B+R i 8% pacjentów leczonych IDEL+R. Z kolei TEAEs związane z sercem w stopniu  $\geq 3$  stwierdzono odpowiednio 3%, 9%, 3%. W żadnym z analizowanych przypadków tych zdarzeń ogółem, jak i poszczególnych, różnice między AKA, a grupami kontrolnymi nie były istotne.

Tabela 229. TEAEs związane z sercem; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożąpane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
TEAEs sercowe ogółem	20 (13%)	3 (9%)	9 (8%)	1,52 (0,48; 4,82) p = 0,4814	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4180	1,70 (0,80; 3,60) p = 0,1638	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1418
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	4 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	1,53 (0,47; 4,97) p = 0,4768	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4602
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	3 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	2,04 (0,55; 7,54) p = 0,2832	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2492
Trzepotanie przedsionków	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Inne zdarzenia sercowe	15 (10%)	2 (6%)	7 (6%)	1,70 (0,41; 7,12) p = 0,4645	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3808	1,64 (0,69; 3,90) p = 0,2609	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2385
Niewydolność serca	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942	2,30 (0,24; 21,82) p = 0,4685	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4309
Ostre zakażenie mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Dławica piersiowa	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Przewlekła niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Kardiomiopatia	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zawał mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Artymia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Kołatanie serca	4 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2,09 (0,12; 37,96) p = 0,6182	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2734	6,91 (0,38; 127,09) p = 0,1933	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0779
Nadkomorowe skurcze dodatkowe (extrasystoles)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681
Ostry zespół wieńcowy	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Niestabilna dławica piersiowa	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Arytmia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Bradykardia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zatrzymanie akcji serca	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Niewydolność zastoinowa serca	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Bradykardia zatokowa	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Tachykardia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Ostra niewydolność serca	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	-	-
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
TEAEs sercowe ogółem	5 (3%)	3 (9%)	4 (3%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814	0,96 (0,26; 3,49) p = 0,9479	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9480



Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	3,84 (0,19; 79,21) p = 0,3838	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2681
Trzepotanie przedsionków	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Inne zdarzenia sercowe	4 (3%)	2 (6%)	4 (3%)	0,45 (0,09; 2,38) p = 0,3511	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4502	0,77 (0,20; 3,00) p = 0,7022	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7062
Niewydolność serca	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,77 (0,05; 12,12) p = 0,8501	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8522
Ostre zakażenie mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Dławica piersiowa	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	-	-
Przewlekła niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Kardiomiopatia	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	-	- <sup>z</sup>	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zawał mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	1 (1%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Artymia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Kołatanie serca	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Nadkomorowe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
skurcze dodatkowe (extrasystoles)							
Ostry zespół wieńcowy	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Niestabilna dławica piersiowa	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Arytmia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Bradykardia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Zatrzymanie akcji serca	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Niewydolność zastoinowa serca	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Bradykardia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Tachykardia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Ostra niewydolność serca	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 16.3.5.8 TEAEs w postaci zakażeń $\geq 3$ stopnia

Kolejna tabela prezentuje informacje na temat TEAEs w postaci zakażeń  $\geq 3$  stopnia. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a grupami kontrolnymi. Tylko dla oceny jakichkolwiek TEAEs w postaci zakażeń  $\geq 3$  stopnia wykazano, że ryzyko jego wystąpienia jest znacząco, o 47% mniejsze podczas terapii AKA w odniesieniu do IDEL+R, RR = 0,53 (95% CI: 0,33; 0,86), NNT = 8 (95% CI: 5; 32), p = 0,0096. W dłuższym analizowanym okresie obserwacji nie stwierdzono znaczących różnic w ocenie jakichkolwiek TEAEs w postaci zakażeń  $\geq 3$  stopnia między AKA, a IC.

Tabela 230. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Jakiegolwiek TEAEs w postaci zakażeń $\geq$ 3 stopnia	23 (14,9%)	4 (11,4%)	33 (28,0%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652	<b>0,53 (0,33; 0,86)</b> p = <b>0,0097</b>	<b>-0,13 (-0,23; -0,03)</b> NNT = <b>8 (5; 32)</b> p = <b>0,0096</b>
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące**</b>							
Jakiegolwiek TEAEs w postaci zakażeń $\geq$ 3 stopnia	31* (20%)	38* (25%)		0,81 (0,53; 1,23) p = 0,3248		-0,05 (-0,14; 0,05) p = 0,3226	
<b>Zapalenie płuc, górnych dróg oddechowych i układu oddechowego</b>							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (1,9%)	1 (2,9%)	4 (3,4%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Zapalenie płuc	8 (5,2%)	1 (2,9%)	10 (8,5%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	0,61 (0,25; 1,51) p = 0,2856	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,2941
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Zapalenie oskrzeli	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (0,8%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Grypa	1 (0,6%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448	0,38 (0,04; 4,17) p = 0,4311	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4397
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,4%)	-	-	0,09 (0,00; 1,57) p = 0,0976	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0607
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Zapalenie płuc spowodowane <i>hemophilus</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc spowodowane <i>legionella</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Pseudomonalne zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zakażenie płuc	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zapalenie płuc spowodowane <i>klebsiella</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
<b>Zakażenia grzybicze</b>							
Zapalenie pęcherza moczowego spowodowanego <i>jirovecii</i>	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Grzybicze zapalenie płuc	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
<b>Posocznica</b>							
Posocznica rzekoma	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Urosepsa	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Sepsa	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
<b>Żołądkowo-jelitowe</b>							
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	0,77 (0,05; 12,12) p = 0,8501	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8522
Zapalenie jelita grubego wywołane przez	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Clostridium difficile</i>							
Zapalenie otrzewnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zapalenie uchyłków jelita grubego	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	-	-
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953	-	-
<b>Nerka i pęcherz</b>							
Zakażenie dróg moczowych	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (1,7%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545	0,77 (0,11; 5,36) p = 0,7885	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7914
Zakażenie dróg moczowych spowodowane <i>Escherichia</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
<b>Ucho, oko i usta</b>							
Zapalenia ucha środkowego	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Półpasiec oczny	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
<b>Inne</b>							
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Półpasiec	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,7%)	-	-	0,15 (0,01; 3,17) p = 0,2250	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2231
Wiremia wirusa cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wirusowe zapalenie wątroby typu E	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zakażenie wirusem opryszczki	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zakażenie <i>Pseudomonas</i>	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	-	-	0,26 (0,01; 6,23) p = 0,4026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4491
Zapalenie najądrza	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zakażenie związane z urządzeniem	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Wirusowe zapalenie wątroby typu B1	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097
Zakażenie rany pooperacyjnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	2,30 (0,09; 56,04) p = 0,6084	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5097

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC.

## 16.4 Akalabrutynib *versus* wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – metaanaliza sieciowa (NMA) – dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa

### 16.4.1 Zaparcia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zaparcia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 231. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	10	154	6,5%	5	35	14,3%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	27	194	13,9%	39	188	20,7%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

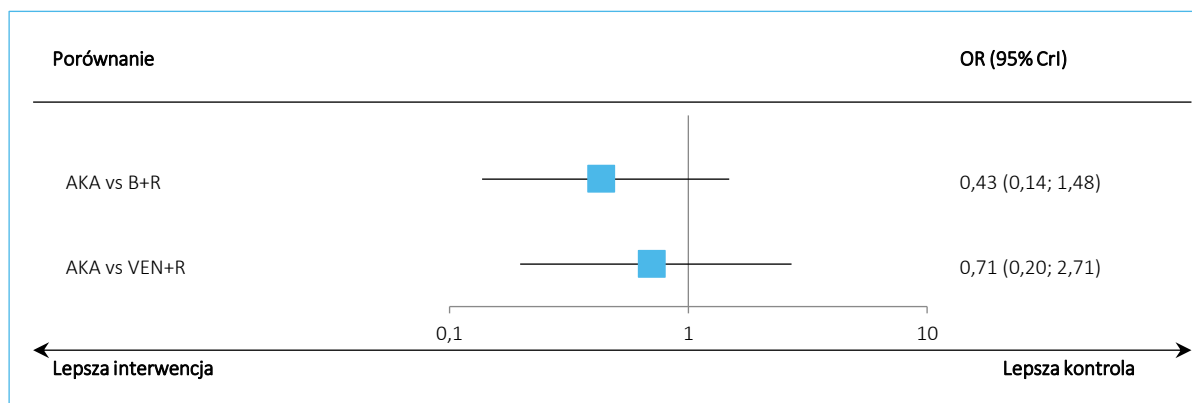
Tabela 232. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 25,736	Model random DIC = 25,803
AKA vs B+R	0,43 (0,14; 1,48)	0,44 (0,08; 2,44)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,71 (0,20; 2,71)	0,71 (0,08; 6,28)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zaparcia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem skojarzenia VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie, OR = 0,71 (95% CrI: 0,20; 2,71).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 119. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

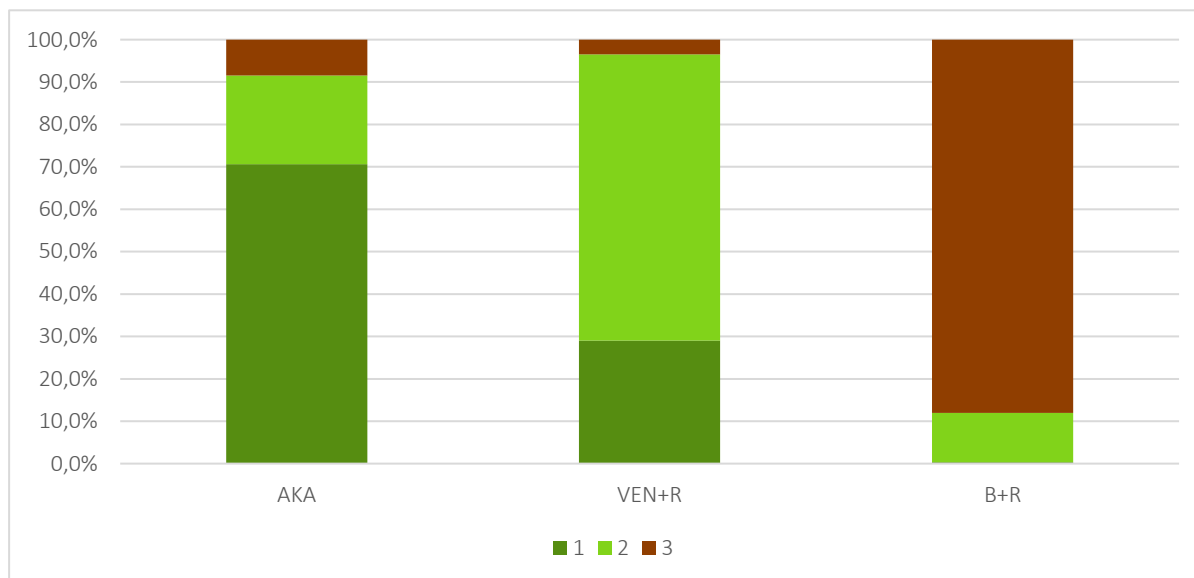
Tabela 233. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	70,7%	20,9%	8,5%	81,1%
VEN+R	29,0%	67,5%	3,5%	62,8%
B+R	0,3%	11,6%	88,0%	6,1%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 70,7%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 81,1%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.



Wykres 120. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



## 16.4.2 Kaszel

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania kaszlu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 234. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	25	154	16,2%	2	35	5,7%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	35	194	18,0%	31	188	16,5%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

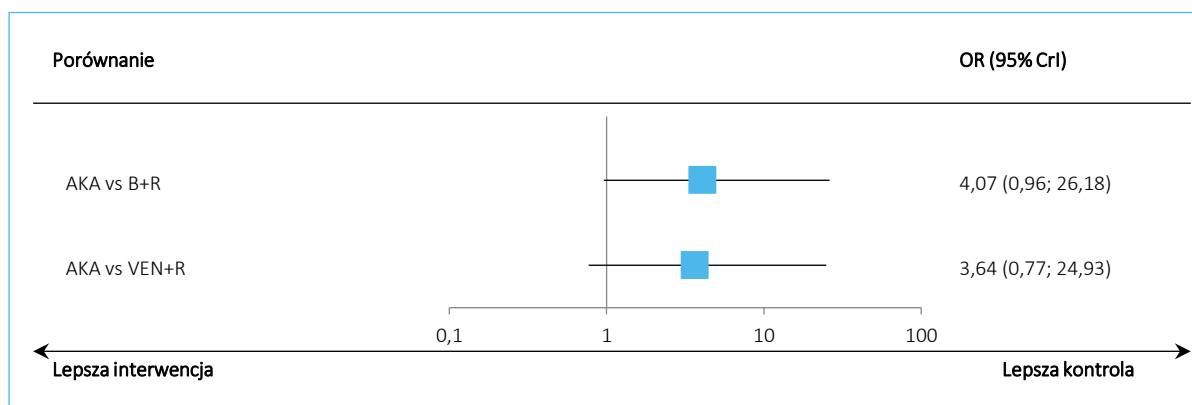
Tabela 235. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania kaszlu, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 25,793	Model random DIC = 25,778
AKA vs B+R	4,07 (0,96; 26,18)	4,09 (0,64; 38,09)
<b>AKA vs VEN+R</b>	3,64 (0,77; 24,93)	3,67 (0,37; 48,52)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z liczbowo większą częstością występowania kaszlu w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik porównania pośredniego nie był istotny statystycznie, OR = 3,64 (95% CrI: 0,77; 24,93).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 121. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania kaszlu, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



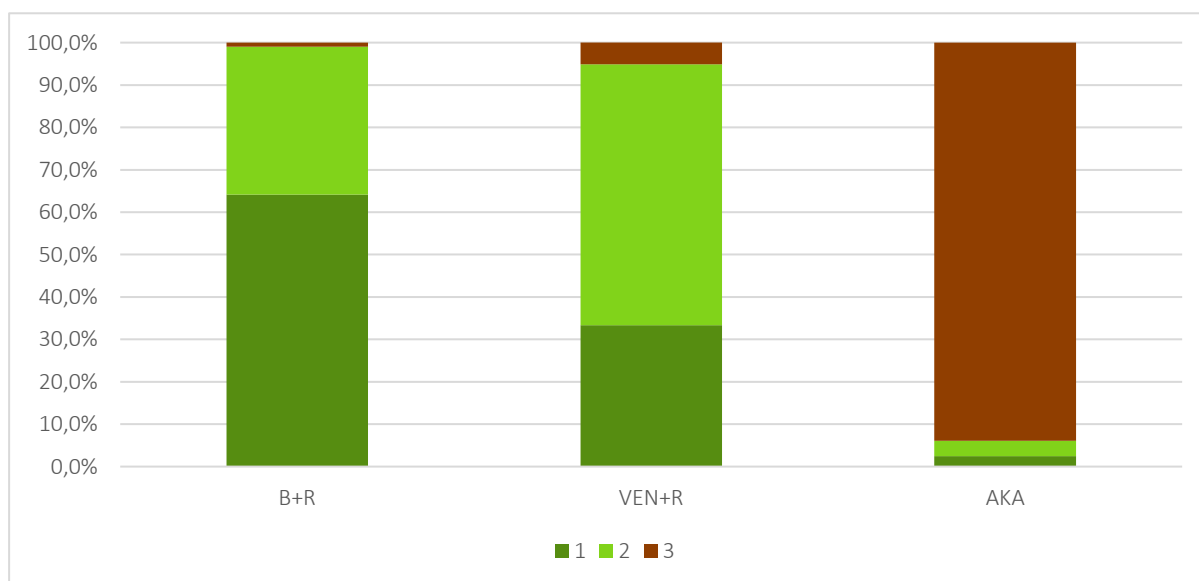
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 236. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	64,2%	34,9%	1,0%	80,9%
VEN+R	33,4%	61,5%	5,1%	63,4%
AKA	2,5%	3,6%	93,9%	5,7%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 93,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 5,7%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 122. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.3 Biegunka

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania biegunki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 237. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	30	154	19,5%	5	35	14,3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	77	194	39,7%	31	188	16,5%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

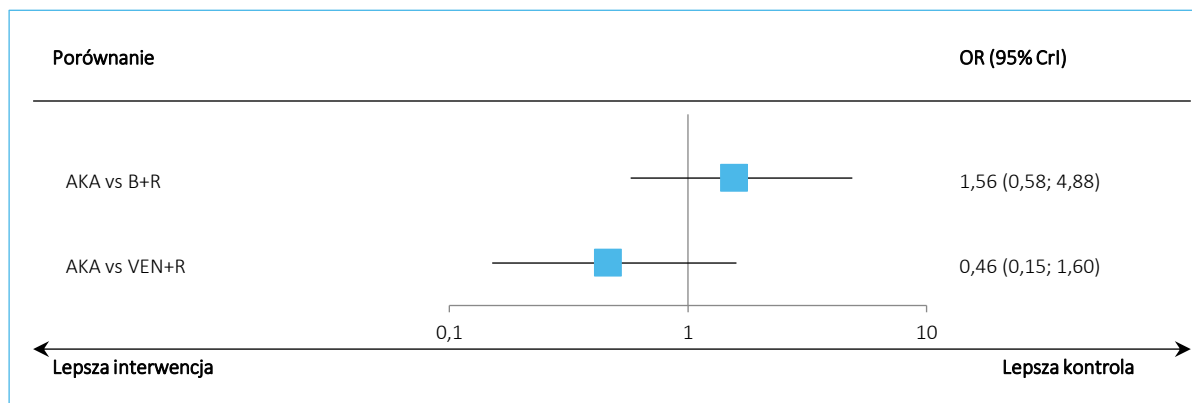
Tabela 238. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	DIC = 27,220	DIC = 27,187
AKA vs B+R	1,56 (0,58; 4,88)	1,57 (0,33; 8,08)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,46 (0,15; 1,60)	0,47 (0,06; 3,80)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania biegunki w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik porównania pośredniego był nieistotny statystycznie, OR = 0,46 (95% CrI: 0,15; 1,60).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 123. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



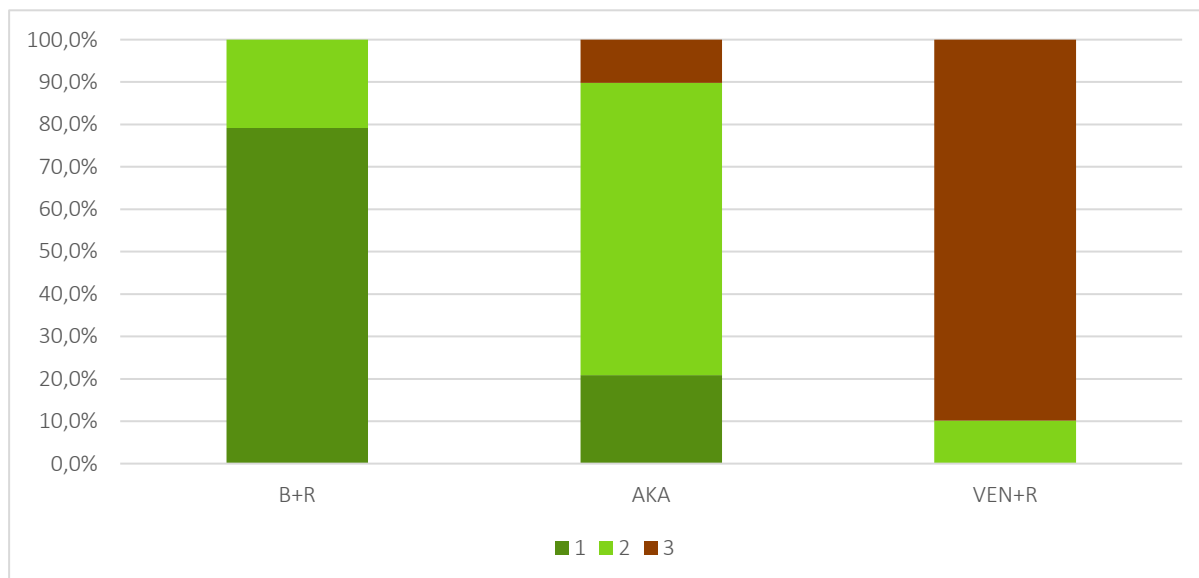
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 239. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	79,2%	20,9%	0,0%	89,6%
AKA	20,9%	69,0%	10,2%	55,3%
VEN+R	0,0%	10,2%	89,8%	5,1%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą terapią – 69,0%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 55,3%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 124. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania biegunki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



#### 16.4.4 Zmęczenie

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zmęczenia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 240. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	17	154	11,0%	8	35	22,9%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	34	194	17,5%	39	188	20,7%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

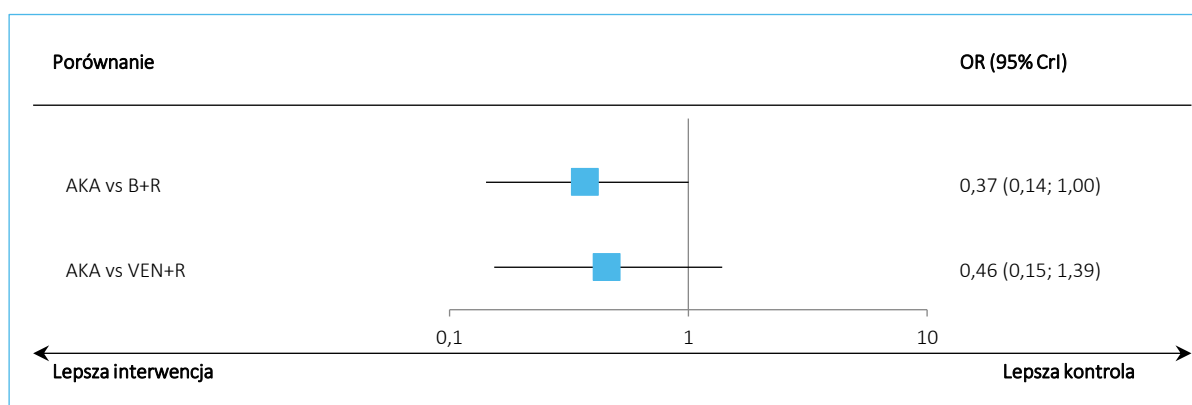
Tabela 241. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 26,653	Model random DIC = 26,652
AKA vs B+R	0,37 (0,14; 1,00)	0,37 (0,08; 1,75)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,46 (0,15; 1,39)	0,46 (0,06; 3,56)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zmęczenia w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, choć wynik porównania pośredniego był nieistotny statystycznie, OR = 0,46 (95% CrI: 0,15; 1,39).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 125. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



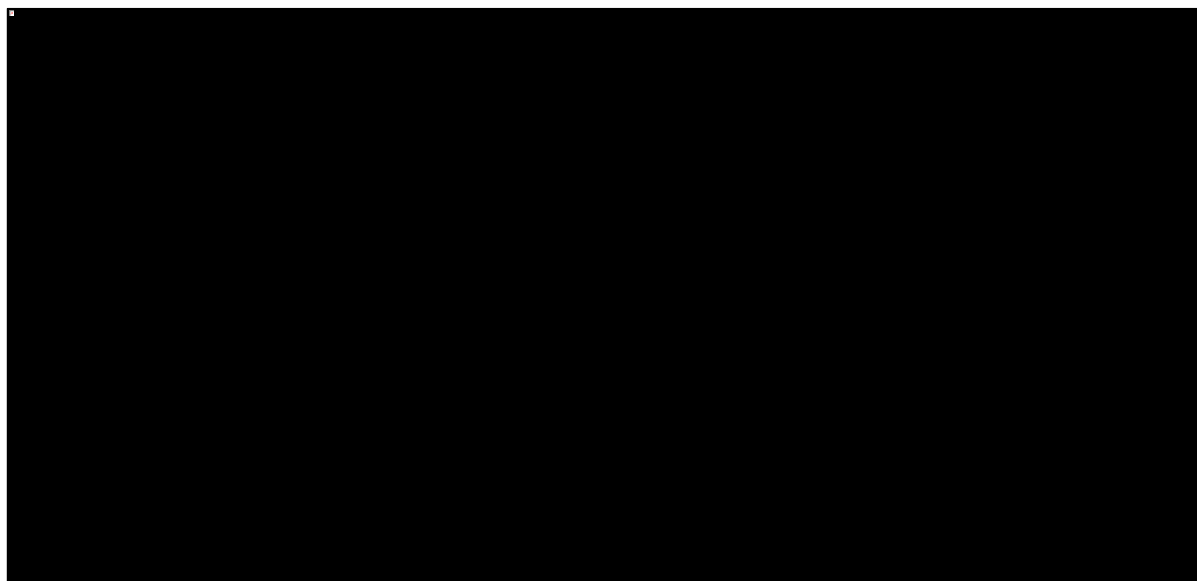
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 242. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	91,6%	6,1%	2,3%	94,7%
VEN+R	7,8%	71,2%	21,0%	43,4%
B+R	0,6%	22,7%	76,7%	11,9%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 91,6%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 94,7%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 126. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.5 Neutropenia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.



Tabela 243. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	33	154	21,4%	12	35	34/3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	118	194	60,8%	83	188	44,1%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

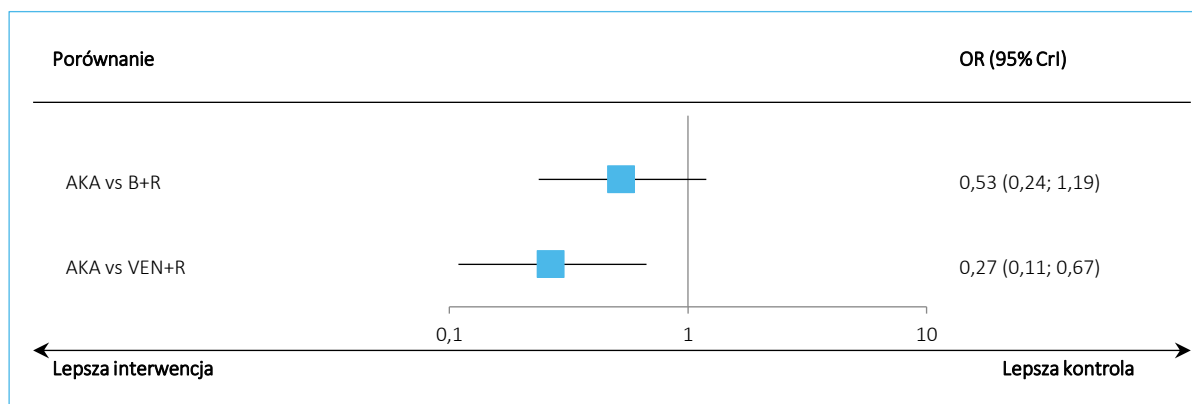
Tabela 244. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 28,433</u>	DIC = 28,466
AKA vs B+R	0,53 (0,24; 1,19)	0,53 (0,12; 2,28)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>0,27 (0,11; 0,67)</b>	0,27 (0,04; 1,91)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania **neutropenii** w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, **OR = 0,27 (95% CrI: 0,11; 0,67)**.

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 127. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



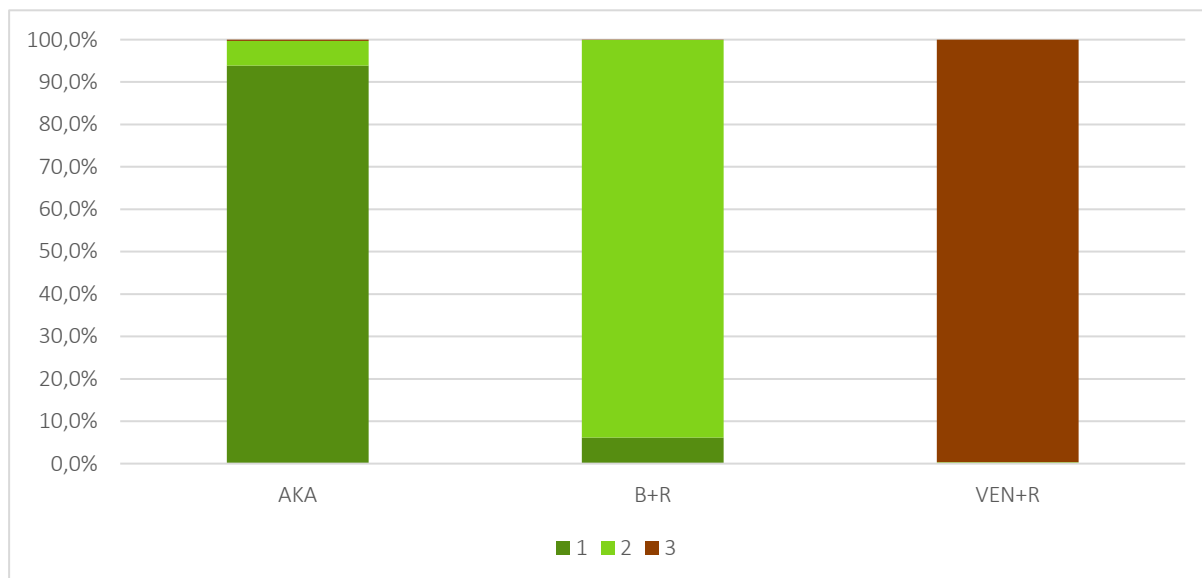
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 245. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	93,9%	5,8%	0,3%	96,8%
B+R	6,1%	93,8%	0,0%	53,0%
VEN+R	0,0%	0,3%	99,7%	0,2%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 93,9%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 96,8%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 128. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.6 Nudności

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania nudności w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 246. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	11	154	7,1%	7	35	20,0%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	41	194	21,1%	64	188	34,0%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

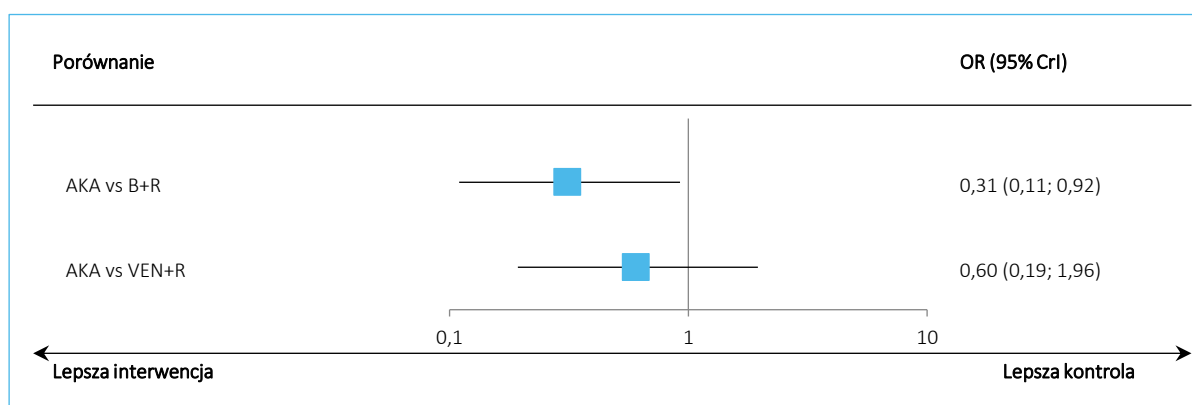
Tabela 247. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania nudności, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 26,730	Model random DIC = 26,777
AKA vs B+R	<b>0,31 (0,11; 0,92)</b>	0,31 (0,06; 1,56)
<b>AKA vs VEN+R</b>	0,60 (0,19; 1,96)	0,60 (0,08; 4,83)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania nudności w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik porównania pośredniego był nieistotny statystycznie, OR = 0,60 (95% CrI: 0,19; 1,96).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 129. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania nudności, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



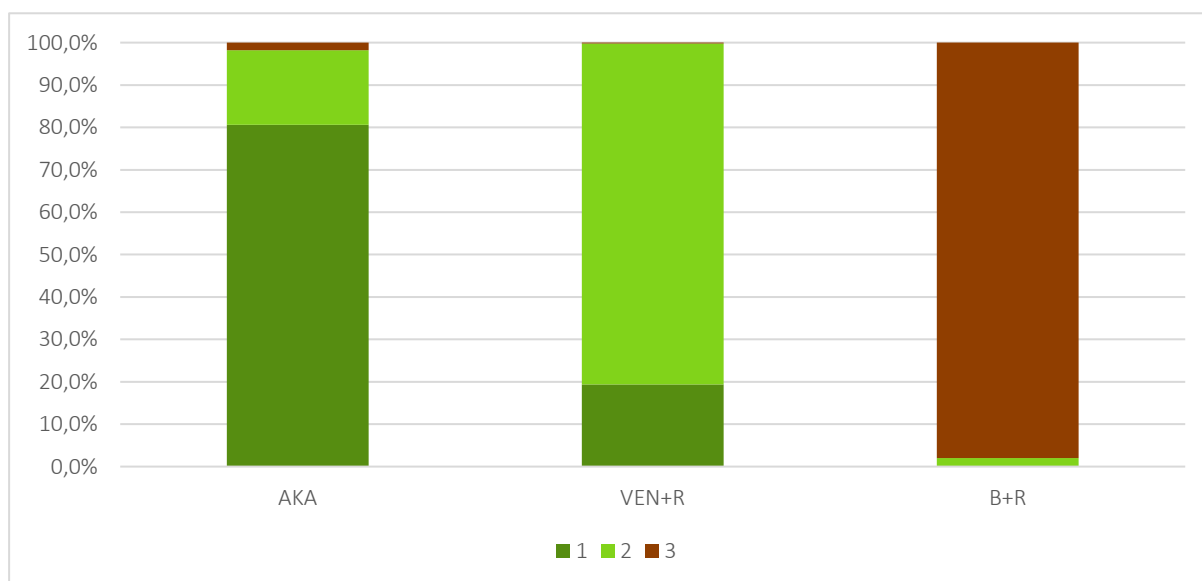
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 248. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
AKA	80,6%	17,6%	1,8%	89,4%
VEN+R	19,4%	80,4%	0,2%	59,6%
B+R	0,0%	2,0%	98,0%	1,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia pierwszą terapią – 80,6%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 89,4%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 130. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.7 Niedokrwistość

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania niedokrwistości w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 249. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	24	154	15,6%	4	35	11,4%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	30	194	15,5%	43	188	22,9%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

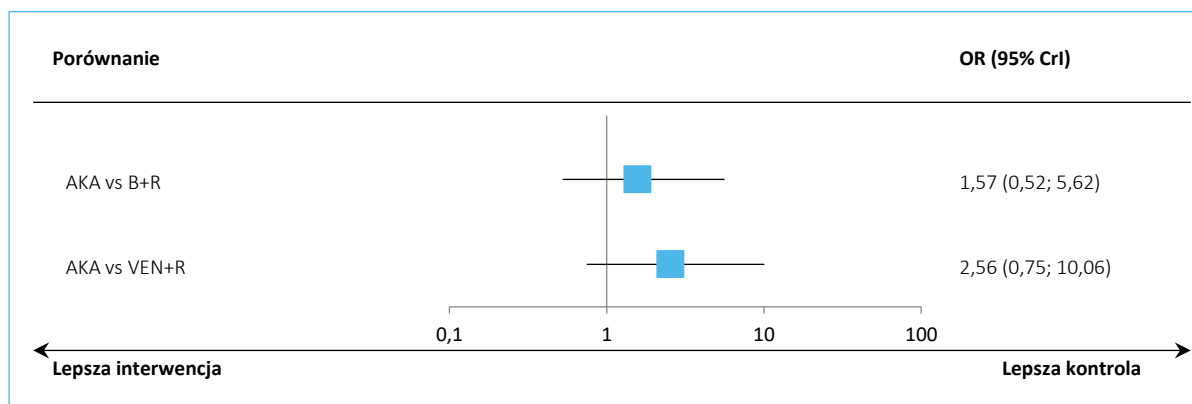
Tabela 250. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 26,485</u>	DIC = 26,455
AKA vs B+R	1,57 (0,52; 5,62)	1,59 (0,31; 8,96)
<b>AKA vs VEN+R</b>	2,56 (0,75; 10,06)	2,59 (0,32; 22,49)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania nudności w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 2,56 (95% CrI: 0,75; 10,06).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 131. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



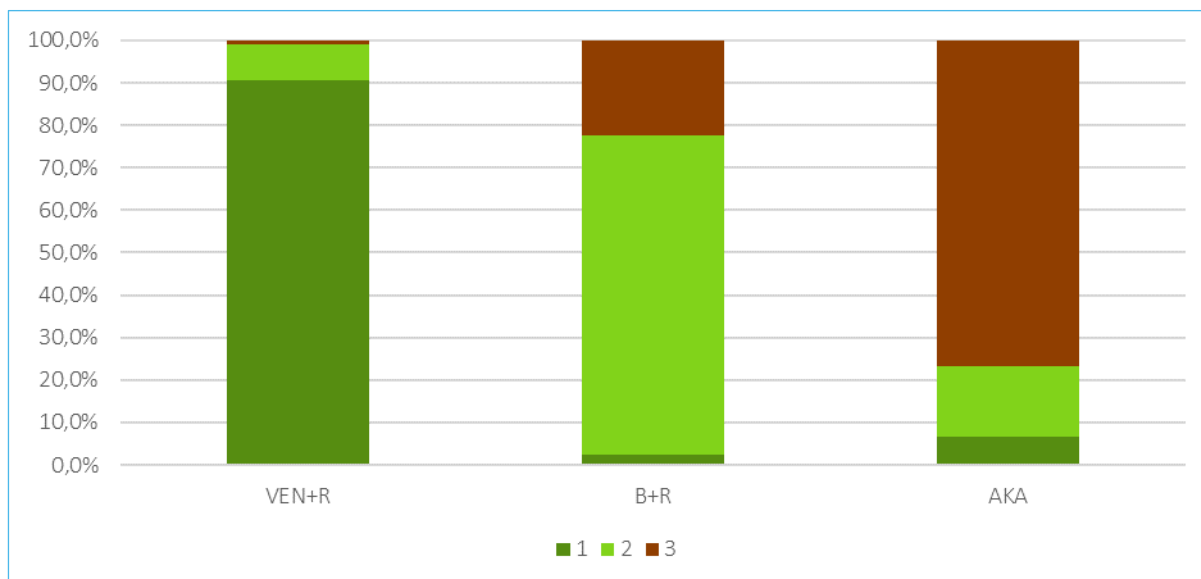
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 251. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	90,8%	8,2%	1,0%	94,9%
B+R	2,5%	75,2%	22,3%	40,1%
AKA	6,7%	16,6%	76,7%	15,0%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 76,7%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 15,0%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 132. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.8 Zapalenie płuc

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia płuc w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 252. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja		Kontrola			
				n	N	n	N	%	
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	16	154	10,4%	2	35	5,7%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	18	194	9,3%	22	188	11,7%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.



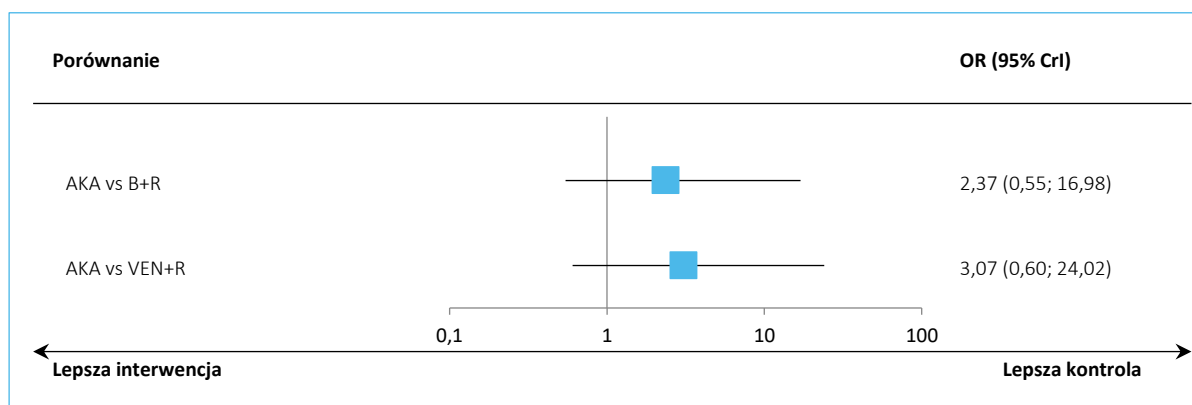
Tabela 253. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zapalenia płuc, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 24,610	Model random DIC = 24,592
AKA vs B+R	2,37 (0,55; 16,98)	2,46 (0,37; 23,10)
<b>AKA vs VEN+R</b>	3,07 (0,60; 24,02)	3,21 (0,30; 44,08)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze statystycznie nieistotnym zwiększeniem częstości występowania zapalenia płuc w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 3,07 (95% CrI: 0,60; 24,02).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 133. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zapalenia płuc, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



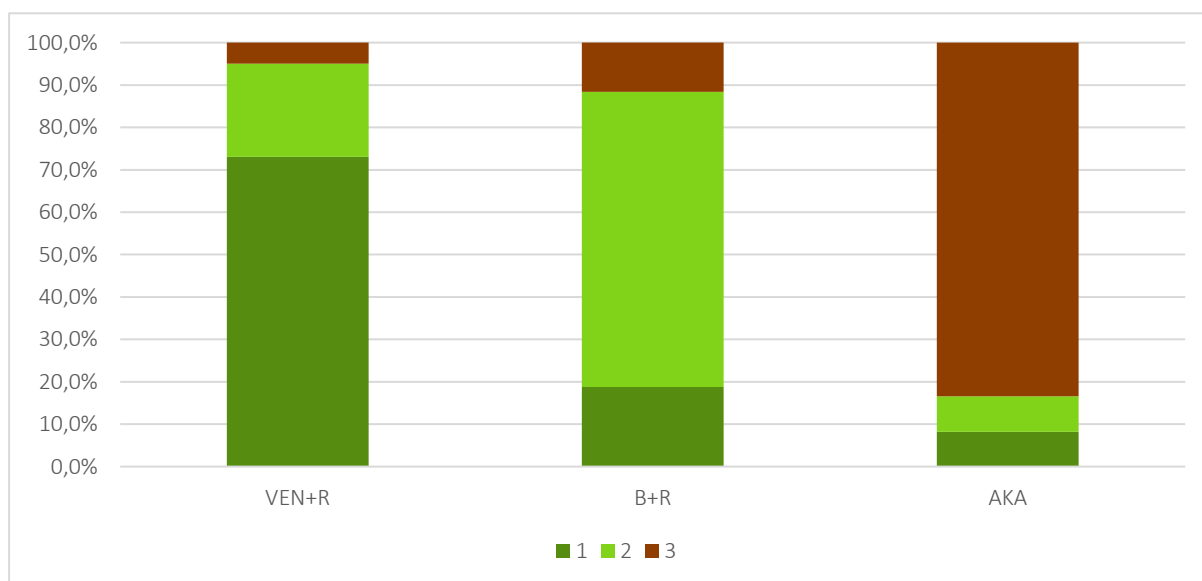
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 254. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	73,0%	22,0%	5,0%	84,0%
B+R	18,8%	69,7%	11,6%	53,6%
AKA	8,2%	8,4%	83,4%	12,4%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 83,4%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 12,4%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 134. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.9 Gorączka

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania gorączki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 255. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	21	154	13,6%	6	35	17,1%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	29	194	14,9%	38	188	20,2%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

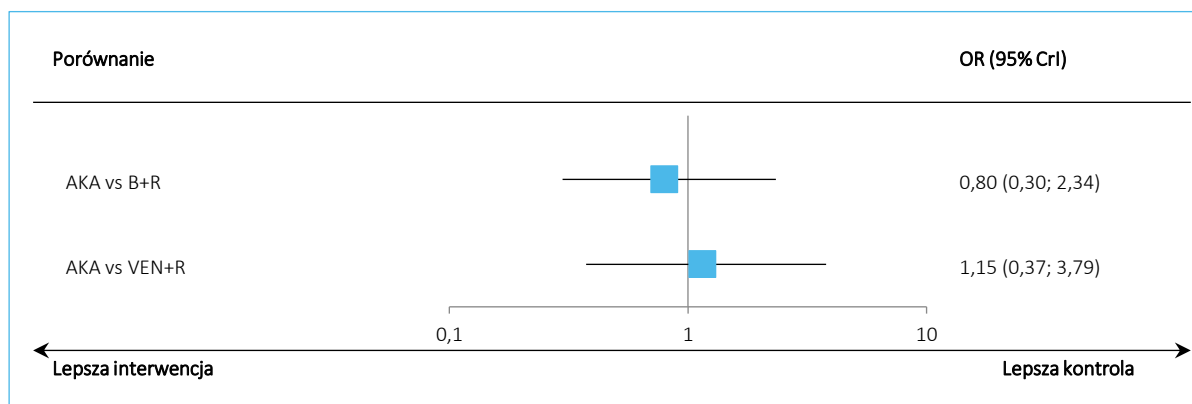
Tabela 256. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 26,598</u>	DIC = 26,547
AKA vs B+R	0,80 (0,30; 2,34)	0,80 (0,17; 4,01)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,15 (0,37; 3,79)	1,17 (0,15; 9,41)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania gorączki w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik nie był istotny statystycznie, OR = 1,15 (95% CrI: 0,37; 3,79).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 135. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania gorączki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



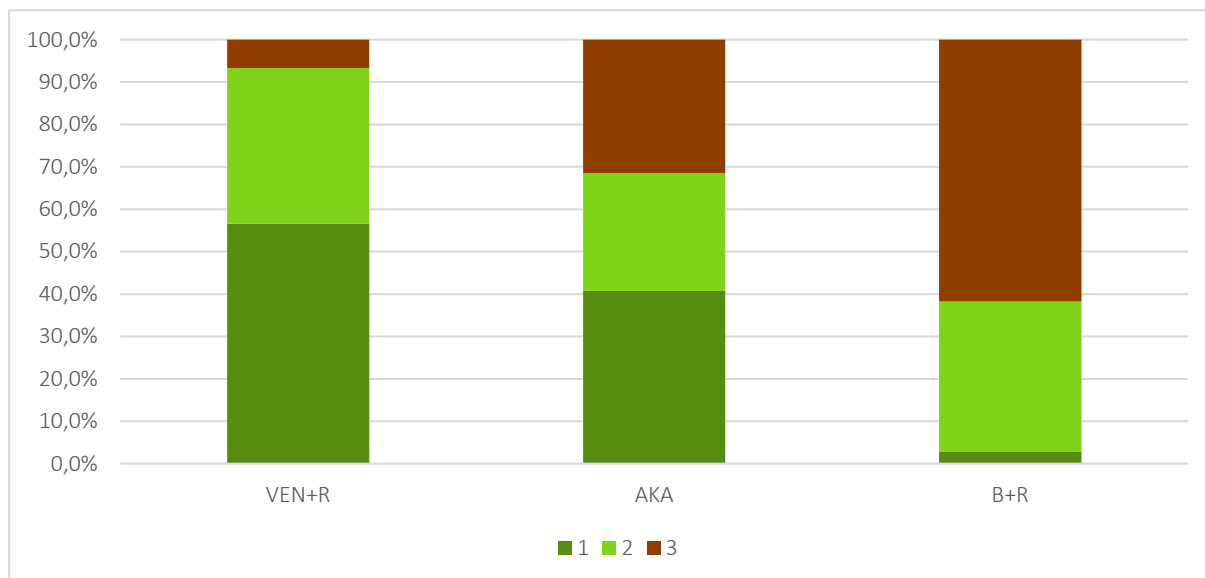
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 257. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania gorączki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	56,6%	36,7%	6,7%	74,9%
AKA	40,7%	27,8%	31,5%	54,6%
B+R	2,7%	35,5%	61,8%	20,5%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą terapią – 40,7%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 54,6%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 136. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania gorączki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.10 Wysypka

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania wysypki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 258. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	10	154	6,5%	2	35	5,7%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	14	194	7,2%	24	188	12,8%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco większy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*), jednak w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

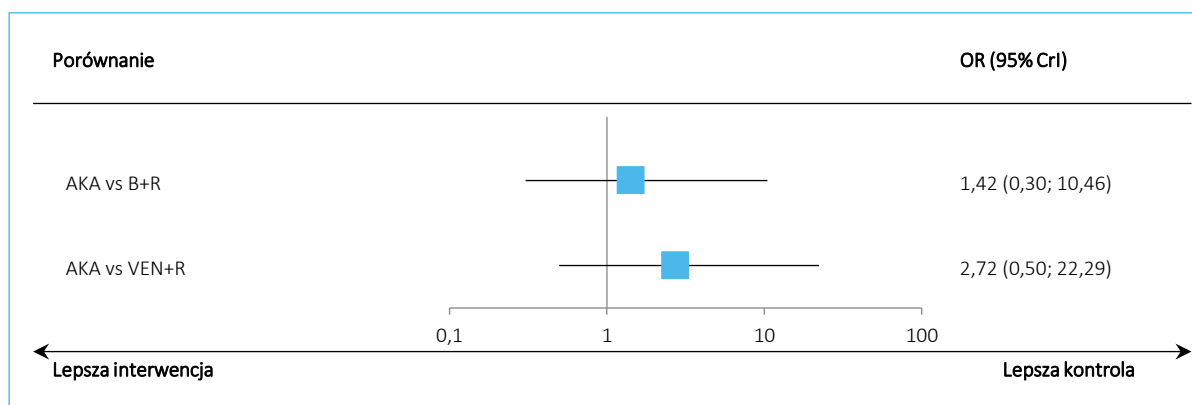
Tabela 259. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 24,058	Model random DIC = 24,031
AKA vs B+R	1,42 (0,30; 10,46)	1,39 (0,20; 13,26)
<b>AKA vs VEN+R</b>	2,72 (0,50; 22,29)	2,67 (0,24; 37,75)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania wysypki w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, jednak wynik był nieistotny statystycznie, OR = 2,72 (95% CrI: 0,50; 22,29).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 137. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



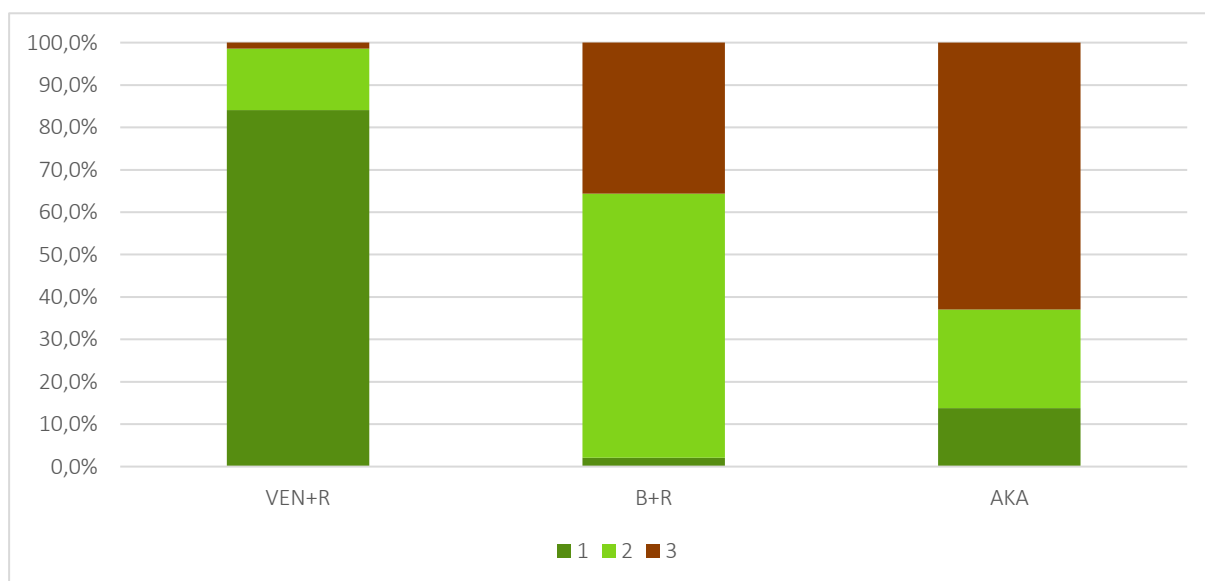
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 260. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania wysypki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	84,1%	14,4%	1,4%	91,3%
B+R	2,1%	62,3%	35,6%	33,2%
AKA	13,8%	23,2%	63,0%	25,4%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 63,0%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 25,4%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 138. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania wysypki, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.11 Trombocytopenia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania trombocytopenii w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 261. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N		n	N	
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	17	154	11,0%	5	35	14,3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	26	194	13,4%	42	188	22,3%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

Tabela 262. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

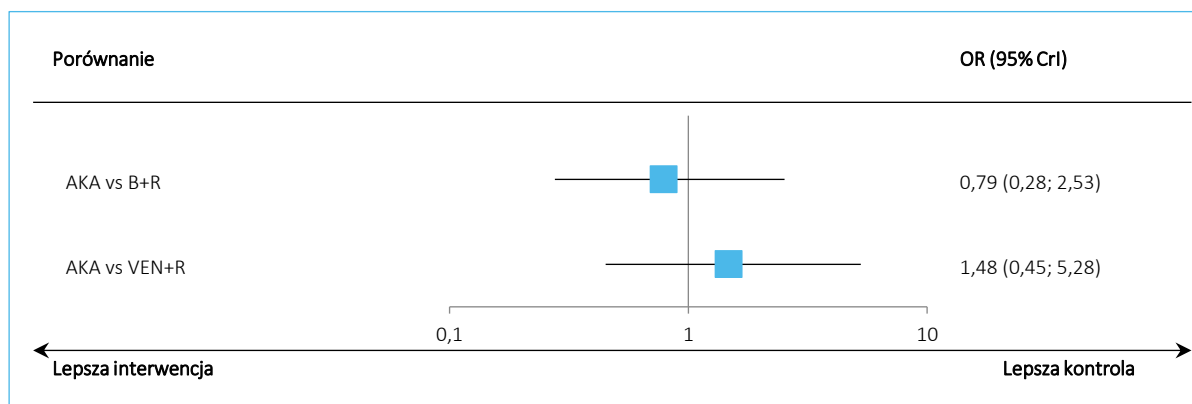
Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 26,230</u>	DIC = 26,253
AKA vs B+R	0,79 (0,28; 2,53)	0,80 (0,16; 4,18)
<b>AKA vs VEN+R</b>	<b>1,48 (0,45; 5,28)</b>	1,50 (0,19; 12,54)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania trombocytopenii w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 1,48 (95% CrI: 0,45; 5,28).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.



Wykres 139. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



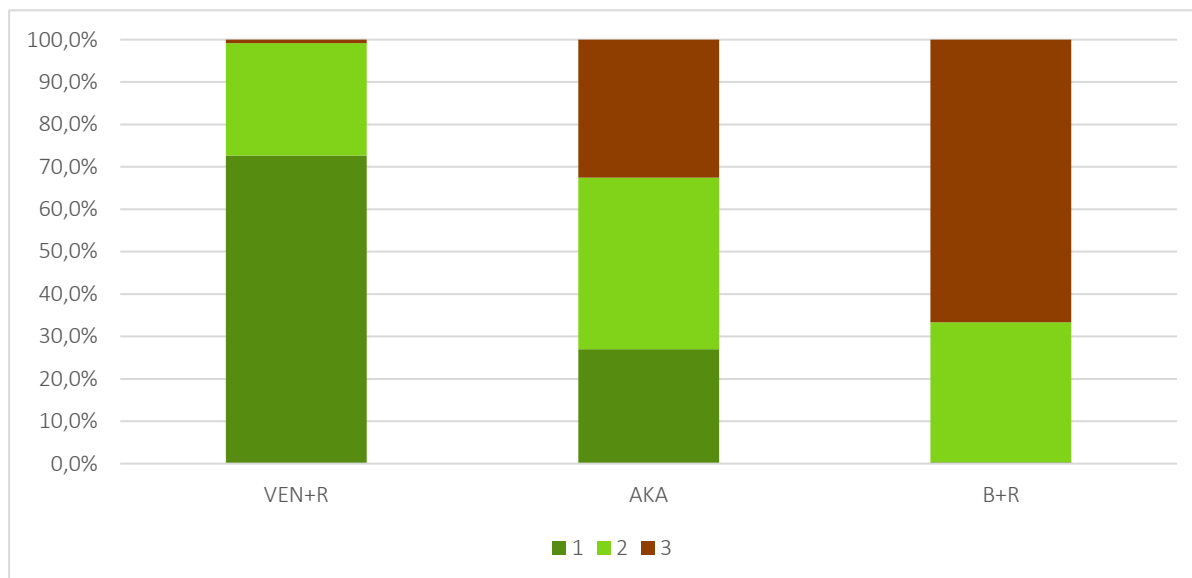
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 263. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
VEN+R	72,7%	26,5%	0,8%	85,9%
AKA	27,0%	40,5%	32,5%	47,2%
B+R	0,3%	33,0%	66,6%	16,9%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia drugą terapią – 40,5%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 47,2%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 140. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania trombocytopenii, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



### 16.4.12 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL. Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*.

Tabela 264. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	<i>Ghia 2020</i>	AKA	B+R	30	154	19,5%	4	35	11,4%
MURANO	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	43	194	22,2%	29	188	15,4%

W tabeli poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej. Przyjęto, że model efektów stałych (ang. *fixed*) lepiej dopasowywał analizowane dane – parametr DIC dla tego modelu był nieco niższy niż w przypadku modelu efektów losowych (*random*); ponadto w modelu efektów losowych obserwowano bardzo szerokie przedziały wiarygodności, co dodatkowo wskazywało na niepewność oszacowanego w

tym modelu efektu. Pogrubioną czcionką wyróżniono komparatory wybrane w niniejszej analizie oraz istotne statystycznie wyniki.

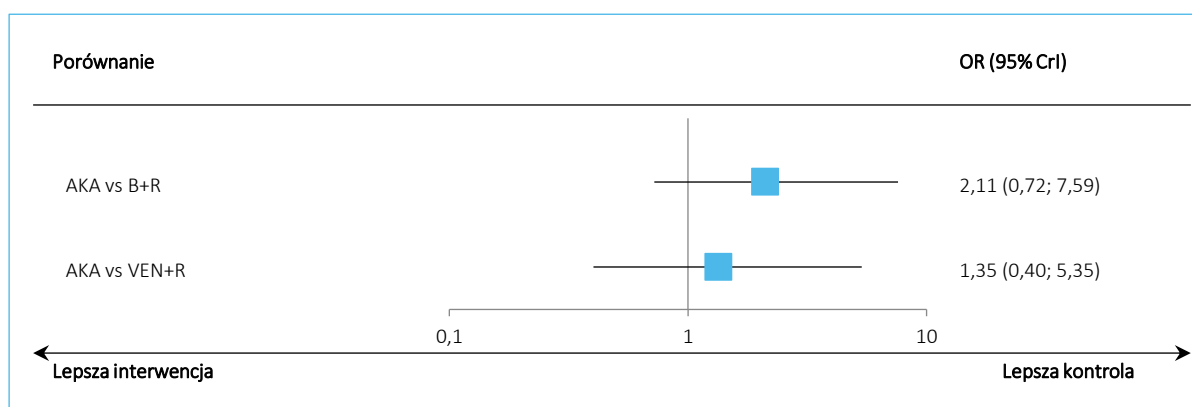
Tabela 265. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Porównanie	Średnia OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 26,669	Model random DIC = 26,603
AKA vs B+R	2,11 (0,72; 7,59)	2,07 (0,42; 11,59)
<b>AKA vs VEN+R</b>	1,35 (0,40; 5,35)	1,32 (0,16; 11,45)

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z nieistotnym statystycznie zwiększeniem częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w danym czasie w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, OR = 1,35 (95% CrI: 0,40; 5,35).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 141. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



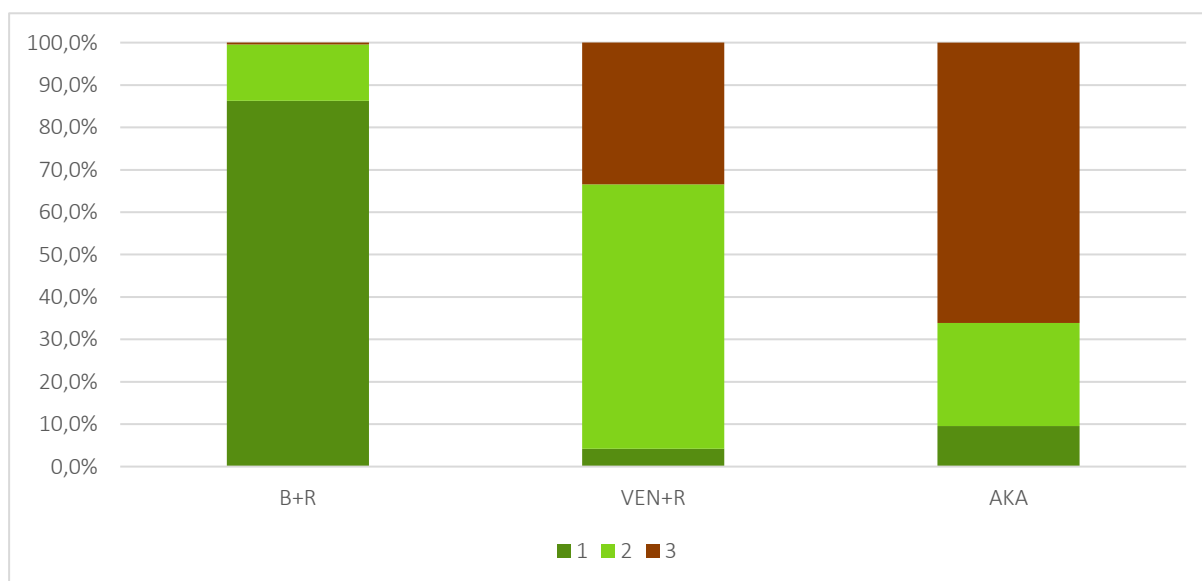
W tabeli poniżej podsumowano prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi (pod względem skuteczności) wśród leków uwzględnianych w sieci porównania pośredniego dla każdej z opisywanych interwencji. Dodatkowo, zamieszczono również parametr SUCRA, wskazujący ogólnie na wzajemną relację ocenianych interwencji pod względem skuteczności a wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Tabela 266. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie/Ranga leku	1	2	3	SUCRA
B+R	86,2%	13,3%	0,4%	92,9%
VEN+R	4,2%	62,3%	33,4%	35,4%
AKA	9,5%	24,3%	66,2%	21,7%

Wśród analizowanych leków, akalabrutynib miał największe prawdopodobieństwo bycia trzecią terapią – 66,2%. Parametr SUCRA obliczony dla tego leku wynosił 21,7%. Dodatkowo, wyniki rankingu leków podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 142. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



## 16.5 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 16.5.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 267. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b <sup>8</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

<sup>^</sup> pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

<sup>&</sup> pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 268. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 269. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie N/PN	ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>				
<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>				
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

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

Tabela 270. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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



Tabela 271. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

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

Tabela 272. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

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

Tabela 273. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

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

### 16.5.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 274. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 16.5.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 275. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie było wielośrodkowe?</li> <li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li> <li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li> <li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li> <li>5. Czy badanie było prospektywne?</li> <li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li> <li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li> <li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li> </ol>

## 16.5.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 276. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

### Dobór pacjentów

#### 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

#### 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

#### 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

#### 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

### Czynniki zakłócające

#### 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 277. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**16.5.5 Skala AMSTAR 2**

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 278. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz:  protokół jest zarejestrowany i zawiera:  plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana  plan badania przyczyn heterogeniczności  uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:  uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT  uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT  uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych:  przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)  podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania  w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:  przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań  przeszukano rejestry badań klinicznych  konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny  gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†  wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych:  $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone



Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\% \ddagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	<b>nie-RCT</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

## 16.6 Kryteria odpowiedzi na leczenie według NCI 1996

W tabeli poniżej podsumowano kryteria odpowiedzi na leczenie według wcześniejszej definicji organizacji NCI (ang. National Cancer Institute) z 1996 roku, na podstawie publikacji *Cheson 1996*.

Tabela 279. Kryteria odpowiedzi na leczenie według definicji NCI 1996 (*Cheson 1996*).

Odpowiedź	Przykładowa kolumna
Całkowita odpowiedź (wymaga spełnienia wszystkich wymienionych kryteriów w czasie przynajmniej 2 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak limfadenopatii w ocenie fizykalnej oraz obrazowej</li> <li>▪ Brak powiększenia wątroby oraz śledziony w ocenie fizykalnej lub obrazowej (w przypadku oceny w ramach badania klinicznego)</li> <li>▪ Brak objawów nieswoistych</li> <li>▪ Prawidłowa liczba krążących komórek krwi, wyrażona przez:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polimorfojądrowe leukocyty <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math></li> <li>– Płytki krwi <math>&gt; 100000/\mu\text{l}</math></li> <li>– Hemoglobina <math>&gt; 11,0 \text{ g/dl}</math> (bez przetoczenia krwi)</li> </ul> </li> <li>▪ Aspiracja szpiku kostnego oraz biopsja powinny być prowadzone 2 miesiące po spełnieniu wszystkich kryteriów powyżej, aby potwierdzić całkowitą odpowiedź: szpik kostny powinien mieć prawidłowy skład komórkowy właściwy dla danego wieku, przy <math>&lt; 30\%</math> limfocytów w populacji komórek jądrzastych, oraz braku guzków B-limfoidalnych. W przypadku stwierdzenia ubogokomórkowego szpiku, powtórna ocena powinna być wykonana po 4 tygodniach, z uwzględnieniem uprzedniego materiału patologicznego</li> <li>▪ W przypadku spełnienia wszystkich powyższych kryteriów całkowitej odpowiedzi, dodatkowy skan TK jamy brzusznej mógł zostać przeprowadzony by potwierdzić kliniczne lub hematologiczne obserwacje, w przypadku wskazania do takiego skanu lub wymogu rutynowego testowania w ramach badania klinicznego</li> </ul>
Częściowa odpowiedź	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konieczność spełnienia wszystkich poniższych kryteriów (przez przynajmniej 2 miesiące):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie obwodowej liczby limfocytów w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>– <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie limfadenopatii</li> <li>– <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie rozmiaru wątroby lub śledziony</li> </ul> </li> <li>▪ Konieczność spełnienia przynajmniej 1 z poniższych kryteriów (przez przynajmniej 2 miesiące):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liczba polimorfojądrowych leukocytów <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math> lub poprawa tego parametru o <math>50\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>– Płytki krwi <math>&gt; 100000/\mu\text{l}</math> lub poprawa tego parametru o <math>50\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej</li> <li>– Hemoglobina <math>&gt; 11,0 \text{ g/dl}</math> lub poprawa tego parametru o <math>50\%</math> w stosunku do wartości wyjściowej (bez przetoczenia krwi)</li> </ul> </li> <li>▪ Pacjenci z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym, przy spełnieniu pozostałych kryteriów odpowiedzi, powinni być klasyfikowani jako chorzy z częściową odpowiedzią</li> <li>▪ Pacjenci z przewlekłą niedokrwistością lub trombocytopenią, przy spełnieniu pozostałych kryteriów odpowiedzi</li> </ul>
Progresja choroby (spełnienie przynajmniej 1 z wymienionych kryteriów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> zwiększenie sumy rozmiarów przynajmniej 2 węzłów chłonnych w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 tygodni (przynajmniej jeden z węzłów musiał mieć rozmiar <math>\geq 2 \text{ cm}</math>), pojawienie się nowych powiększonych węzłów chłonnych wyczuwanych w badaniu fizykalnym</li> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> zwiększenie rozmiaru wątroby lub śledziony lub pojawienie się wyczuwalnego powiększenia tych narządów w badaniu fizykalnym, przy braku wcześniejszej obecności takich zmian</li> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> zwiększenie liczby krążących limfocytów do przynajmniej <math>5000/\mu\text{l}</math></li> </ul>

---

Odpowiedź	Przykładowa kolumna
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Progresja do nowotworu o bardziej agresywnej postaci (np. zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa z obecnością &gt; 55% prolimfocytów)</li></ul>
Choroba stabilna	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Chorobę stabilną ustalano w przypadku braku uzyskania odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz braku dowodów na progresję choroby</li></ul>

---

## 16.7 Kryteria odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008

W tabeli poniżej przedstawiono skrótowe podsumowanie kryteriów iwCLL 2008 (na podstawie publikacji *Hallek 2018*). Kryteria podzielono na dwie grupy A oraz B: w pierwszej uwzględniono objawy nieswoiste choroby oraz parametry związane z fizyczną obecnością guza w narządach limfatycznych, natomiast w drugiej ocenę układu krwiotwórczego. W celu uzyskania całkowitej odpowiedzi, kryteria obu grup musiały być spełnione, natomiast w przypadku częściowej odpowiedzi przynajmniej 2 kryteria z grupy A oraz 1 kryterium z grupy B musiały być spełnione (jeśli uprzednio nie były spełnione – jeśli tylko 1 kryterium nie było spełnione przed terapią, to tylko w tym zakresie wymagano poprawy). Stwierdzenie progresji choroby wymagało spełnienia przynajmniej 1 kryterium z grupy A lub B. Chorobę stabilną stwierdzano w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów dla grupy A oraz B.

Tabela 280. Podsumowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008 (*Hallek 2018*).

Grupa	Parametr	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Progresja	Stabilna choroba
A	Węzły chłonne	Żaden $\geq 1,5$ cm	Zmniejszenie rozmiaru $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej <sup>^</sup>	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub od ostatniej odpowiedzi	Zmiana od -49% do +49%
	Rozmiary wątroby lub śledziony	Śledziona $< 13$ cm, normalny rozmiar wątroby <sup>^^</sup>	Zmniejszenie rozmiaru $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub od ostatniej odpowiedzi	Zmiana od -49% do +49%
	Objawy niespecyficzne	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
	Liczba krążących limfocytów	W normie	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana od -49% do +49%
B	Płytki krwi	$\geq 100 \times 10^9/l$	$\geq 100 \times 10^9/l$ lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej w wyniku CLL	Zmiana od -49% do +49%
	Hemoglobina	$\geq 11,0$ g/dl (bez przetaczania krwi i bez erytropoetyny)	$\geq 11,0$ g/dl lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej w wyniku CLL	Zwiększenie $< 11,0$ g/dl lub $< 50\%$ od wartości wyjściowej, lub zmniejszenie $< 2$ g/dl
	Szpik kostny	Prawidłowy skład komórek, brak komórek CLL, brak guzków B-limfoidalnych	Obecność komórek CLL lub guzków B-limfoidalnych, lub brak	Wzrost komórek CLL o $\geq 50\%$ w kolejnych biopsjach	Brak zmian w naciekaniu szpiku kostnego

Grupa	Parametr	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Progresja	Stabilna choroba
-------	----------	---------------------	---------------------	-----------	------------------

badania komórek  
szpiku

<sup>^</sup> suma 6 lub mniej węzłów chłonnych (w ocenie TK i badaniu fizykalnym w ramach badań klinicznych, lub badaniu fizykalnym w ramach ogólnej praktyki klinicznej);

<sup>^^</sup> za normalny rozmiar śledziony przyjmuje się < 13 cm, natomiast nie ma ściśle określonego rozmiaru normalnej wątroby, dlatego rozmiar wątroby powinien być monitorowany w ramach badań klinicznych i dokumentowany zgodnie z przyjętym protokołem badania.



## 16.8 Pełna ocena RoB2 badań oceniających akalabrutynib bezpośrednio względem wybranych komparatorów

### 16.8.1 ELEVATE-TN

Tabela 281 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu ELEVATE-TN.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ELEVATE-TN
Oceniane porównanie		AKA vs CHB+OBI
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przydział pacjentów do grup był losowy z uwzględnionymi 3 parametrami stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przede wszystkim z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca PFS była zaślepiona.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Dane analizowane w sposób standardowy, zgodnie z rekrordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz opisana analiza była przeprowadzona w niebudzący zastrzeżeń sposób i prawdopodobnie nie została wybrana spośród innych analiz.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 282 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs CHB+OBI	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przydział pacjentów do grup był losowy z uwzględnionymi 3 parametrami stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przeważnie z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena punktu końcowego oparta na częściowo subiektywnych kryteriach iwCLL.

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie. Wyniki są zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Dane analizowane w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz opisana analiza była przeprowadzona w niebudzący zastrzeżeń sposób i prawdopodobnie nie została wybrana spośród innych analiz.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 283 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>ELEVATE-TN</i>
Oceniane porównanie		AKA vs CHB+OBI
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przydział pacjentów do grup był losowy z uwzględnionymi 3 parametrami stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przede wszystkim z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń

		niepożądanym). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Punkt końcowy oceniany prawdopodobnie przez niezaslepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Dane analizowane w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz punkt końcowy analizowany może być analizowany tylko w jeden sposób, jest to obiektywny punkt końcowy.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz opisana analiza była przeprowadzona w niebudzący zastrzeżeń sposób i prawdopodobnie nie została wybrana spośród innych analiz.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 284 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez niezależną komisję w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs CHB+OBI	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniany przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przydział pacjentów do grup był losowy z uwzględnionymi 3 parametrami stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przeważnie z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Dane analizowane w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz opisana analiza była przeprowadzona w niebudzący zastrzeżeń sposób i prawdopodobnie nie została wybrana spośród innych analiz.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 285 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez badaczy w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs CHB+OBI	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Przydział pacjentów do grup był losowy z uwzględnionymi 3 parametrami stratyfikacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego.

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przede wszystkim z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Punkt końcowy oceniany prawdopodobnie przez niezaslepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena punktu końcowego oparta na częściowo subiektywnych kryteriach iwCLL.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie. Wyniki są zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		



5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Dane analizowane w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Szczegółowy protokół badania niedostępny, lecz opisana analiza była przeprowadzona w niebudzący zastrzeżeń sposób i prawdopodobnie nie została wybrana spośród innych analiz.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 16.8.2 ELEVATE-RR

Tabela 286 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu ELEVATE-RR.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ELEVATE-RR
Oceniane porównanie		AKA vs IBR
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Na podstawie odsetków pacjentów ze zdarzeniem można wywnioskować, że analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 7/268 pacjentów z grupy AKA oraz 8/265 z grupy IBR wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Brak danych	Nie opisano, jakie kryteria zastosowano w ocenie progresji choroby. W kryteriach włączenia do badania uwzględniono kryteria iwCLL z 200r., stąd prawdopodobnie do oceny progresji choroby zastosowano te same kryteria.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Częściowo nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Ocenę prowadziła zaślepiona niezależna komisja.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania nie jest dostępny, lecz analizę prowadzono zgodnie z metodyką przedstawioną w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo nie	Nie opisano, jakie kryteria zastosowano w ocenie progresji choroby. W kryteriach włączenia do badania uwzględniono kryteria iwCLL z 200r., stąd prawdopodobnie do oceny progresji choroby zastosowano te same kryteria.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Metodyka analizy danych prowadzona była w standardowy sposób, dlatego jest mało prawdopodobne, by była zmieniona przez uzyskane wyniki.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 287 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>ELEVATE-RR</i>
Oceniane porównanie		AKA vs IBR
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Na podstawie odsetków pacjentów ze zdarzeniem można wywnioskować, że analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 7/268 pacjentów z grupy AKA oraz 8/265 z grupy IBR wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Brak danych	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Częściowo nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Ocenę prawdopodobnie prowadzili niezaslepieni badacze.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania nie jest dostępny, lecz analizę prowadzono zgodnie z metodyką przedstawioną w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Metodyka analizy danych prowadzona była w standardowy sposób, dlatego jest mało prawdopodobne, by była zmieniona przez uzyskane wyniki.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 288 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ocena bezpieczeństwa w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	ELEVATE-RR	
Oceniane porównanie	AKA vs IBR	
Oceniany punkt końcowy	bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Abstrakty i prezentacje doniesień konferencyjnych	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, stratyfikacja z uwagi na status delecji 17p, stopień sprawności wg ECOG oraz liczbę linii wcześniejszych terapii
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, stratyfikacja z uwagi na status delecji 17p, stopień sprawności wg ECOG oraz liczbę linii wcześniejszych terapii
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Nie	
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę przeprowadzono w populacji oceny bezpieczeństwa, na którą składało się 98,9% chorych z grupy AKA i 99,6% pacjentów z grupy kontrolnej
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Nie	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak

---

**Ogółem**

Niskie w przypadku oceny PFS i OS, średnie dla oceny bezpieczeństwa

---

### 16.8.3 ASCEND

Tabela 289 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak



3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca progresję choroby była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 290 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	ASCEND	
Oceniane porównanie	AKA vs IDE+R/B+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniana przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca odpowiedź kliniczną była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 291 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	ASCEND	
Oceniane porównanie	AKA vs IDE+R/B+R	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający progresję choroby nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wyniki oceny były podobne do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 292 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		ORR oceniana przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający odpowiedź kliniczną nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wyniki oceny dość istotnie różniły się od tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

Tabela 293 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utraciono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający odpowiedź kliniczną nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 294 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję dla porównania AKA vs B+R w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Nie	Wybór terapii w grupie kontrolnej pozostawiono do decyzji badacza.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	Nie przedstawiono charakterystyki chorych oddzielnie dla grupy otrzymującej bendamustynę+rytuksymab,
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.



2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofała swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofała swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca progresję choroby była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 16.9 Ocena RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego dla I linii terapii

### 16.9.1 ALLIANCE

Tabela 295 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu ALLIANCE.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ALLIANCE
Oceniane porównanie		BEN+R vs IBR+R
Oceniany punkt końcowy		PFS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	W procedurze randomizacji uwzględniono stratyfikację ze względu na stadium choroby wg Raia, obecność określonych mutacji oraz mutacji IGHV.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Badacze włączali pacjentów do badania przy użyciu systemu <i>Oncology Patient Enrollment Network</i> .
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu, lecz podano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Efektywność terapii oceniano w populacji ITT oraz w populacji pacjentów poddanych randomizacji oraz spełniających kryteria włączenia do badania.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję oraz odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była przeprowadzana w ten sam sposób we wszystkich grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by brak zaślepienia wpłynął znacząco na ocenę odpowiedzi (którą oceniano również przy użyciu tomografii komputerowej).
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Progresję oraz odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano wszystkie opisane analizy.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

Tabela 296 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu ALLIANCE.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	ALLIANCE	
Oceniane porównanie	BEN+R vs IBR+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR	

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	W procedurze randomizacji uwzględniono stratyfikację ze względu na stadium choroby wg Raia, obecność określonych mutacji oraz mutacji IGHV.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Badacze włączali pacjentów do badania przy użyciu systemu <i>Oncology Patient Enrollment Network</i> .
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Nie opisano szczegółowo przeptywu pacjentów w badaniu, lecz podano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Efektywność terapii oceniano w populacji ITT oraz w populacji pacjentów poddanych randomizacji oraz spełniających kryteria włączenia do badania.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przeptywu pacjentów w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przeptywu pacjentów w badaniu.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przeptywu pacjentów w badaniu.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję oraz odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCCL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była przeprowadzana w ten sam sposób we wszystkich grupach.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by brak zaślepienia wpłynął znacząco na ocenę odpowiedzi (którą oceniano również przy użyciu tomografii komputerowej).
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Progresję oraz odpowiedź kliniczną oceniano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano wszystkie opisane analizy.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

Tabela 297 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *ALLIANCE*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>ALLIANCE</i>
Oceniane porównanie		BEN+R vs IBR+R
Oceniany punkt końcowy		OS
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	W procedurze randomizacji uwzględniono stratyfikację ze względu na stadium choroby wg Raia, obecność określonych mutacji oraz mutacji IGHV.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Badacze włączali pacjentów do badania przy użyciu systemu <i>Oncology Patient Enrollment Network</i> .
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		

2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu, lecz podano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Efektywność terapii oceniano w populacji ITT oraz w populacji pacjentów poddanych randomizacji oraz spełniających kryteria włączenia do badania.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Brak danych	Nie opisano szczegółowo przepływu pacjentów w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono odpowiednich analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Jest to mało prawdopodobnie, by zgon pacjenta prowadził do braku danych dla punktu końcowego.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była przeprowadzana w ten sam sposób we wszystkich grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analiza zgodna z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Zaprezentowano wszystkie opisane analizy.

**Ogółem**

Niskie

**16.9.2 CLL8**

Tabela 298 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu CLL8.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL8
Oceniane porównanie		FCR vs FC
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniane przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stadium choroby według Bineta (przed zmianą protokołu randomizacja w blokach o rozmiarze 4 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek leczenia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokację pacjentów przeprowadzono centralnie w <i>Technical University of Munich</i> , bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 20/409 pacjentów z grupy FC oraz 7/408 z grupy FCR.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z dostępnym skrótem protokołu badania oraz z wpisem w serwisie <i>clinicaltrials.gov</i> .
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 299 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniane przez badaczy w badaniu CLL8.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL8
Oceniane porównanie		FCR vs FC
Oceniany punkt końcowy		ORR oceniane przez badaczy



Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stadium choroby według Bineta (przed zmianą protokołu randomizacja w blokach o rozmiarze 4 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek leczenia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokację pacjentów przeprowadzono centralnie w <i>Technical University of Munich</i> , bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Odpowiedź nie została oceniona u 38/409 pacjentów z grupy FC i u 20/408 z grupy FCR.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie opisano stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Dostępność danych mogła zależeć od odpowiedzi na leczenie.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Przyczyny braku oceny są podobne między grupami, a jedynie część z nich mogła zależeć od wyników leczenia.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z dostępnym skrótem protokołu badania oraz z wpisem w serwisie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 300 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu CLL8.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL8
Oceniane porównanie		FCR vs FC
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz stadium choroby według Bineta (przed zmianą protokołu randomizacja w blokach o rozmiarze 4 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek leczenia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokację pacjentów przeprowadzono centralnie w <i>Technical University of Munich</i> , bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 20/409 pacjentów z grupy FC oraz 7/408 z grupy FCR.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punkt końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z dostępnym skrótem protokołu badania oraz z wpisem w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punkt końcowego.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Częściowo  
nie

Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.

Ogółem

Niskie

### 16.9.3 CLL10

Tabela 301 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu CLL10.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL10
Oceniane porównanie		BEN+R vs FCR
Oceniany punkt końcowy		PFS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Użyto randomizacji z losową permutacją w blokach o rozmiarze 8 i stratyfikacją ze względu na kraj oraz zaawansowanie choroby w skali Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokacje pacjentów przeprowadzono centralnie, bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo tak	Dla większości parametrów charakterystyka była dobrze zbalansowana między grupami. Istniała różnica m. in. w proporcji pacjentów z niezmutowanymi IGHV (55% vs 68%).
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę efektywności terapii prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 8/282 pacjentów przydzielonych do grupy FCR oraz 10/280 w grupie BEN+R.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by brak zaślepienia wpłynął znacząco na ocenę odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak jest dostępnego szczegółowego protokołu badania, jednak analizy przeprowadzono w standardowy sposób, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wg rekordu badania w serwisie clinicaltrials.gov zaplanowano jedną analizę PFS.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 302 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu CLL10.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CLL10
Oceniane porównanie		BEN+R vs FCR
Oceniany punkt końcowy		ORR

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Użyto randomizacji z losową permutacją w blokach o rozmiarze 8 i stratyfikacją ze względu na kraj oraz zaawansowanie choroby w skali Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokacje pacjentów przeprowadzono centralnie, bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo tak	Dla większości parametrów charakterystyka była dobrze zbalansowana między grupami. Istniała różnica m. in. w proporcji pacjentów z niezmutowanymi IGHV (55% vs 68%).
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę efektywności terapii prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 8/282 pacjentów przydzielonych do grupy FCR oraz 10/280 w grupie BEN+R.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCCL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była identyczna w obu grupach.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by brak zaślepienia wpłynął znacząco na ocenę odpowiedzi na leczenie i progresji choroby.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak jest dostępnego szczegółowego protokołu badania, jednak analizy przeprowadzono w standardowy sposób, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wg rekordu badania w serwisie clinicaltrials.gov zaplanowano jedną analizę ORR.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 303 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu CLL10.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL10
Oceniane porównanie		BEN+R vs FCR
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Użyto randomizacji z losową permutacją w blokach o rozmiarze 8 i stratyfikacją ze względu na kraj oraz zaawansowanie choroby w skali Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Alokacje pacjentów przeprowadzono centralnie, bez udziału badaczy.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo tak	Dla większości parametrów charakterystyka była dobrze zbalansowana między grupami. Istniała różnica m. in. w proporcji pacjentów z niezmutowanymi IGHV (55% vs 68%).
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		

2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia w zastosowaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę efektywności terapii prowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 8/282 pacjentów przydzielonych do grupy FCR oraz 10/280 w grupie BEN+R.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny była identyczna w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Brak jest dostępnego szczegółowego protokołu badania, jednak analizy przeprowadzono w standardowy sposób, zgodnie z rekordem badania w serwisie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> .
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.



5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Wg informacji w serwisie clinicaltrials.gov zaplanowano jedną analizę OS.

**Ogółem**

Średnie

## 16.9.4 CLL11

Tabela 304 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu CLL11.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL11
Oceniane porównanie		OBI+CHB vs R+CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stadium choroby wg Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano sposobu alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych procedur.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W diagramie dotyczącym przepływu chorych w badaniu opisano jedynie nieliczne przypadki pacjentów utraconych z obserwacji (wycofanie zgody na badanie/inne powody).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z wpisem w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 305 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu *CLL11*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>CLL11</i>	
Oceniane porównanie	OBI+CHB vs R+CHB	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stadium choroby wg Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano sposobu alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych procedur.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W diagramie dotyczącym przepływu chorych w badaniu opisano jedynie nieliczne przypadki pacjentów utraconych z obserwacji (wycofanie zgody na badanie/inne powody).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Nie opisano, czy niezależna komisja była zaślepiona.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z wpisem w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCCL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 306 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu CLL11.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	CLL11	
Oceniane porównanie	OBI+CHB vs R+CHB	
Oceniany punkt końcowy	ORR	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stadium choroby wg Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano sposobu alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych procedur.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W diagramie dotyczącym przepływu chorych w badaniu opisano jedynie nieliczne przypadki pacjentów utraconych z obserwacji (wycofanie zgody na badanie/inne powody).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z wpisem w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Oceny dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 307 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu CLL11.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		CLL11
Oceniane porównanie		OBI+CHB vs R+CHB
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stadium choroby wg Bineta.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie opisano sposobu alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych procedur.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W diagramie dotyczącym przepływu chorych w badaniu opisano jedynie nieliczne przypadki pacjentów utraconych z obserwacji (wycofanie zgody na badanie/inne powody).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Szczegółowy protokół badania niedostępny. Analiza prowadzona w sposób standardowy, zgodny z wpisem w serwisie clinicaltrials.gov.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		



## 16.9.5 E1912

Tabela 308 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu E1912.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		E1912
Oceniane porównanie		IBR+R vs VCR
Oceniany punkt końcowy		PFS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację 2:1 z użyciem bloków z permutacją ze stratyfikacją oraz dynamicznym wyrównywaniem w obrębie głównych ośrodków.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Szczegóły dotyczące alokacji pacjentów nie zostały opisane.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo tak	17 pacjentów z grupy FCR odmówiło udziału w badaniu po przydzieleniu do interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo tak	Niezastosowanie interwencji mogło wpłynąć na wynik.
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Częściowo nie	Nie było analogicznej sytuacji w grupie stosującej ibrutynib+rytuksymab.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy przeprowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Przepływ pacjentów przedstawiony niejasno, lecz rezygnację pacjenta z badania opisano u 7/352 pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib+rytuksymab i u 8/158 pacjentów w grupie FCR. Dodatkowo 3 pacjentów w pierwszej z wymienionych grup przerwało leczenie z powodu niepojawienia się na wizytach kontrolnych, co mogło odpowiadać utracie z obserwacji. Ponadto 14 pacjentów

		zrezygnowało z leczenia po przydzieleniu do grupy FCR, a 31 chorych wykluczono ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	W części przypadków brak danych mógł być związany z wartością wyniku.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Przeptyw chorych był podobny między grupami, a część pacjentów zrezygnowała z badania jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie odpowiedzi klinicznej i progresji choroby posługiwano się powszechnie uznawanymi kryteriami iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru nie różniła się między grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza (badanie fizykalne).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza (badanie fizykalne).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Przypadki progresji były stwierdzane na podstawie jedynie badania fizykalnego stanowiły ok. 30% stwierdzonych progresji ogółem w obu grupach.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny protokół badania, analiza zgodna z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	PFS był głównym punktem końcowym określonym w protokole badania.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 309 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu E1912.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		E1912
Oceniane porównanie		IBR+R vs VCR
Oceniany punkt końcowy		OS

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację 2:1 z użyciem bloków z permutacją ze stratyfikacją oraz dynamicznym wyrównywaniem w obrębie głównych ośrodków.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Szczegóły dotyczące alokacji pacjentów nie zostały opisane.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo tak	17 pacjentów z grupy FCR odmówiło udziału w badaniu po przydzieleniu do interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo tak	Niezastosowanie interwencji mogło wpłynąć na wynik.
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Częściowo nie	Nie było analogicznej sytuacji w grupie stosującej ibrutynib+rytuksymab.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy przeprowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Przebieg pacjentów przedstawiony niejasno, lecz rezygnację pacjenta z badania opisano u 7/352 pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib+rytuksymab i u 8/158 pacjentów w grupie FCR. Dodatkowo 3 pacjentów w pierwszej z wymienionych grup przerwało leczenie z powodu niepojawienia się na wizytach kontrolnych, co mogło odpowiadać utracie z obserwacji. Ponadto 14 pacjentów zrezygnowało z leczenia po przydzieleniu do grupy FCR, a 31 chorych wykluczono ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	W części przypadków brak danych mógł być związany z wartością wyniku.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Przebieg chorych był podobny między grupami, a część pacjentów zrezygnowała z badania jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza (badanie fizykalne).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny protokół badania, analiza zgodna z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Punkt końcowy analizowany zgodnie z protokołem badania.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 310 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu E1912.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		E1912
Oceniane porównanie		IBR+R vs VCR
Oceniany punkt końcowy		ORR
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację 2:1 z użyciem bloków z permutacją ze stratyfikacją oraz dynamicznym wyrównywaniem w obrębie głównych ośrodków.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Szczegóły dotyczące alokacji pacjentów nie zostały opisane.

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo tak	17 pacjentów z grupy FCR odmówiło udziału w badaniu po przydzieleniu do interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	Częściowo tak	Niezastosowanie interwencji mogło wpłynąć na wynik.
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	Częściowo nie	Nie było analogicznej sytuacji w grupie stosującej ibrutynib+rytuksymab.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy przeprowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	Przebieg pacjentów przedstawiony niejasno, lecz rezygnację pacjenta z badania opisano u 7/352 pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib+rytuksymab i u 8/158 pacjentów w grupie FCR. Dodatkowo 3 pacjentów w pierwszej z wymienionych grup przerwało leczenie z powodu niepojawienia się na wizytach kontrolnych, co mogło odpowiadać utracie z obserwacji. Ponadto 14 pacjentów zrezygnowało z leczenia po przydzieleniu do grupy FCR, a 31 chorych wykluczono ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie przeprowadzono stosownych analiz.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	W części przypadków brak danych mógł być związany z wartością wyniku.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Przebieg chorych był podobny między grupami, a część pacjentów zrezygnowała z badania jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie odpowiedzi klinicznej i progresji choroby posługiwano się powszechnie uznawanymi kryteriami iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru nie różniła się między grupami
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza (badanie fizykalne).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Metoda oceny mogła obejmować subiektywną ocenę przez badacza (badanie fizykalne).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiono jedynie wyniki oceny ORR opartej na badaniu fizykalnym.

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny protokół badania, analiza zgodna z planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiono jedynie wyniki oceny ORR opartej na badaniu fizykalnym.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Przewidywano jedną metodę analizy odpowiedzi klinicznej.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

## 16.9.6 LRF CLL4

Tabela 311 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu LRF CLL4.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		LRF CLL4
Oceniane porównanie		FC vs CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze zbalansowaniem względem stadium choroby, wieku i płci metodą minimalizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto systemu telefonicznego <i>Clinical Trials Service Unit</i> .
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze przypadki zmiany zaplanowanego leczenia względem przydzielonego w procesie randomizacji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/194 pacjentów z grupy F oraz 2/196 pacjentów z grupy FC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?

-

brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę progresji, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Szczegółowy protokół badania nie jest dostępny, lecz opisana analiza jest zgodna z rekordem badania w serwisie <i>clinicaltrials.gov</i> oraz była prowadzona w standardowy sposób.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby użyto powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute</i> .
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 312 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu *LRF CLL4*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>LRF CLL4</i>
Oceniane porównanie		FC vs CHB
Oceniany punkt końcowy		ORR
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <i>clinicaltrials.gov</i> )	
<b>Proces randomizacji</b>		



1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze zbalansowaniem względem stadium choroby, wieku i płci metodą minimalizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto systemu telefonicznego Clinical Trials Service Unit.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze przypadki zmiany zaplanowanego leczenia względem przydzielonego w procesie randomizacji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/194 pacjentów z grupy F oraz 2/196 pacjentów z grupy FC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Częściowo nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute, przy czym definicję odpowiedzi częściowej zmodyfikowano. Modyfikacja była niewielka, przez co nie powinna istotnie wpływać na pomiar punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane subiektywnie.

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by wiedza o interwencji wpływała istotnie na ocenę odpowiedzi klinicznej, gdyż część kryteriów opiera się na wynikach badań laboratoryjnych.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Szczegółowy protokół badania nie jest dostępny, lecz opisana analiza jest zgodna z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov oraz była prowadzona w standardowy sposób.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów National Cancer Institute.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 313 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu LRF CLL4.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		LRF CLL4
Oceniane porównanie		FC vs CHB
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze zbalansowaniem względem stadium choroby, wieku i płci metodą minimalizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto systemu telefonicznego Clinical Trials Service Unit.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze przypadki zmiany zaplanowanego leczenia względem przydzielonego w procesie randomizacji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/194 pacjentów z grupy F oraz 2/196 pacjentów z grupy FC
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Częściowo nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda oceny nie różniła się między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Szczegółowy protokół badania nie jest dostępny, lecz opisana analiza jest zgodna z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov oraz była prowadzona w standardowy sposób.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Do analizy danych użyto standardowych metod, przez to prawdopodobieństwa ich wyboru na podstawie samych wyników jest niewielkie.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

## 16.9.7 *MaBLE*

Tabela 314 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *MaBLE*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>MaBLE</i>
Oceniane porównanie		B+R vs R+CHB
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Proces randomizacji nie został dokładnie opisany, jednak w dużym wieloośrodkowym badaniu prawdopodobnie został przeprowadzony w prawidłowy sposób.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Proces randomizacji i alokacji pacjentów nie został dokładnie opisany.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (po 1 w każdej z grup).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W grupie otrzymującej bendamustynę + rytuksymab 6 pacjentów wycofało zgodę na badanie, a 5 utracono z obserwacji (spośród 121 włączonych), w grupie otrzymującej rytuksymab + chlorambucyl było to odpowiednio 4 i 7 pacjentów (spośród 120 włączonych).

3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie opisano odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Odstąpienie od udziału w badaniu mogło mieć związek z progresją choroby.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Jest to mało prawdopodobne, przepływ pacjentów był podobny między grupami badania, a utrata pacjentów była stosunkowo niewielka.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu wyróżnionych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Protokół badania niedostępny, jednak dane analizowane były w sposób standardowy i mało prawdopodobne jest, by było to zmieniane po odślepieniu danych.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Protokół badania niedostępny, choć został wspomniany w publikacji. Analizę danych prowadzono przy użyciu standardowych metod.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 315 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu *MaBL*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>MaBL</i>
Oceniane porównanie		B+R vs R+CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	

Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Proces randomizacji nie został dokładnie opisany, jednak w dużym wieloośrodkowym badaniu prawdopodobnie został przeprowadzony w prawidłowy sposób.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Proces randomizacji i alokacji pacjentów nie został dokładnie opisany.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (po 1 w każdej z grup).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W grupie otrzymującej bendamustynę + rytuksymab 6 pacjentów wycofało zgodę na badania, a 5 utracono z obserwacji (spośród 121 włączonych), w grupie otrzymującej rytuksymab + chlorambucyl było to odpowiednio 4 i 7 pacjentów (spośród 120 włączonych).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie opisano odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Odstąpienie od udziału w badaniu mogło mieć związek z progresją choroby.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Jest to mało prawdopodobne, przepływ pacjentów był podobny między grupami badania, a utrata pacjentów była stosunkowo niewielka.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu wyróżnionych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane częściowo subiektywnie przez badacza.

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by ocena progresji choroby przez badacza była zależna od interwencji przyjmowanej przez chorego.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Protokół badania niedostępny, jednak dane analizowane były w sposób standardowy i mało prawdopodobne jest, by było to zmieniane po odślepieniu danych.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Protokół badania niedostępny, choć został wspomniany w publikacji. Analizę prowadzono z uwzględnieniem lub nie poprawki na stadium w skali Bineta, oba wyniki zaprezentowano w rekordzie badania w serwisie clinicaltrials.gov.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 316 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu *MaBLE*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>MaBLE</i>
Oceniane porównanie		B+R vs R+CHB
Oceniany punkt końcowy		ORR
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	Proces randomizacji nie został dokładnie opisany, jednak w dużym wieloośrodkowym badaniu prawdopodobnie został przeprowadzony w prawidłowy sposób.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Proces randomizacji i alokacji pacjentów nie został dokładnie opisany.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (po 1 w każdej z grup).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W grupie otrzymującej bendamustynę + rytuksymab 6 pacjentów wycofało zgodę na badania, a 5 utracono z obserwacji (spośród 121 włączonych), w grupie otrzymującej rytuksymab + chlorambucyl było to odpowiednio 4 i 7 pacjentów (spośród 120 włączonych).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	Nie opisano odpowiednich analiz wrażliwości.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	Odstąpienie od udziału w badaniu mogło mieć związek z progresją choroby.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	Jest to mało prawdopodobne, przepływ pacjentów był podobny między grupami badania, a utrata pacjentów była stosunkowo niewielka.
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu wyróżnionych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria oceny zawierały elementy oceniane częściowo subiektywnie przez badacza.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Mało prawdopodobne, by ocena odpowiedzi klinicznej przez badacza była zależna od interwencji przyjmowanej przez chorego.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Protokół badania niedostępny, jednak dane analizowane były w sposób standardowy i mało prawdopodobne jest, by było to zmieniane po odślepieniu danych.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Pomiaru dokonywano przy użyciu powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Protokół badania niedostępny, choć został wspomniany w publikacji. Analizę danych prowadzono przy użyciu standardowych metod.



## Ogółem

Średnie

## 16.9.8 RESONATE-2

Tabela 317 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu RESONATE-2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		RESONATE-2
Oceniane porównanie		IBR vs CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją uwzględniającą 2 elementy charakterystyki chorych (ECOG, zaawansowanie choroby według skali Raia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie przedstawiono procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu przydzielonego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/136 pacjentów z grupy IBR oraz 7/133 z grupy CHB).

3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w identyczny sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Ocena progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie zaplanowane w protokole analizy.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

Tabela 318 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu *RESONATE-2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		RESONATE-2
Oceniane porównanie		IBR vs CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją uwzględniającą 2 elementy charakterystyki chorych (ECOG, zaawansowanie choroby według skali Raia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie przedstawiono procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu przydzielonego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/136 pacjentów z grupy IBR oraz 7/133 z grupy CHB).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCCL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzono w identyczny sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Ocena progresji choroby była przeprowadzana przez badaczy.

4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria oceny zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Tak	Wyniki oceny różnią się od tych uzyskanych przez niezależną zaślepioną komisję.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie zaplanowane w protokole analizy.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

Tabela 319 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *RESONATE-2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		RESONATE-2
Oceniane porównanie		IBR vs CHB
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją uwzględniającą 2 elementy charakterystyki chorych (ECOG, zaawansowanie choroby według skali Raia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie przedstawiono procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu przydzielonego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT>
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/136 pacjentów z grupy IBR oraz 7/133 z grupy CHB).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Ocena przeżycia była dokonywana przez niezaslepieni personel.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy jest obiektywny i przez to niezależny od zaślepienia.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie zaplanowane w protokole analizy.

<b>Ogółem</b>
Wysokie

Tabela 320 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *RESONATE-2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		RESONATE-2
Oceniane porównanie		IBR vs CHB
Oceniany punkt końcowy		ORR
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją uwzględniającą 2 elementy charakterystyki chorych (ECOG, zaawansowanie choroby według skali Raia).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Nie przedstawiono procedury alokacji pacjentów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była dobrze zbalansowana między wyróżnionymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu przydzielonego leczenia.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT>
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Utracono z obserwacji 2/136 pacjentów z grupy IBR oraz 7/133 z grupy CHB).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji i odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w identyczny sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Ocena progresji choroby oraz odpowiedzi klinicznej była przeprowadzana przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Opisano wszystkie zaplanowane w protokole analizy.
<b>Ogółem</b>		
Wysokie		

## 16.10 Pełna ocena RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego w populacji chorych z oporną na leczenie lub nawrotową białaczką limfocytową

### 16.10.1 MURANO

Tabela 321 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu MURANO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		MURANO
Oceniane porównanie		V+R vs B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		



3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Wyniki oceny były podobne do tych uzyskanych przez zaślepioną niezależną komisję.
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odsłepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 322 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu MURANO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		MURANO
Oceniane porównanie		V+R vs B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyły leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyły leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca wyniki była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 323 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *MURANO*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>MURANO</i>
Oceniane porównanie		V+R vs B+R
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.

Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 324 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu *MURANO*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>MURANO</i>	
Oceniane porównanie	V+R vs B+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniana przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca wyniki była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

Tabela 325 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu MURANO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
---------	-----------	-----------

Ogólne		
Nazwa badania	MURANO	
Oceniane porównanie	V+R vs B+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniana przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wyniki oceny były dość zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		



## 16.11 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 326. Ocena jakości metodologicznej przeglądu systematycznego  *Davids 2020*  wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).

<i> Davids 2020 </i>	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrzano 3 bazy, przedstawiono strategię wyszukiwania, włączano tylko badania w języku angielskim, bez uzasadnienia
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i> ) oraz doбором próby [pyt. 9]	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	SPEŁNIONO

*Daivids 2020*

Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]

SPEŁNIONO

Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]

NIE SPEŁNIONO

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

NIE SPEŁNIONO

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

SPEŁNIONO

KRYTYCZNIE NISKA WIARYGDNOŚĆ

## 16.12 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Chorzy na CLL wcześniej nieleczeni

- Sharman 2020 (ELEVATE-TN)** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (london, england)* 2020; 395(10232):1278-1291
- Barr 2018 (RESONATE-2)** Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103(9):1502-1510
- Burger 2020 (RESONATE-2)** Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34(3):787-798
- Burger 2015 (RESONATE-2)** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2015; 373(25):2425-2437
- Coutre 2018 (RESONATE-2)** Coutre S, Tedeschi A, Robak T, Barr PM, Owen C, Bairey O, Burger J, Zhou C, Styles L, James DF, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Haematologica* 2018; 103(6):e249-e251
- Michallet 2018 (MaBLé)** Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4):698-706
- Shanafelt 2019 (E1912)** Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2019; 381(5):432-443
- Woyach 2018 (ALLIANCE)** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England journal of medicine* 2018; 379(26):2517-2528
- Blakemore 2020 (LRF CLL4)** Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dziedzic E, Larrayoz M, Davis Z, Kadalayil L, Collins A, Robbe P, Vavoulis D, Forster J, Carr L, Morilla R, Else M, Bryant D, McCarthy H, Walewska RJ, Steele AJ, Chan J, Speight G, Stankovic T, Cragg MS, Catovsky D, Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Schuh A, Strefford JC, 1/CRUK\_/Cancer Research UK/United Kingdom, 7/CRUK\_/Cancer Research UK/United Kingdom. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia* 2020; 34(7):1760-1774
- Catovsky 2007 (LRF CLL4)** Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, Pettitt A, Hamblin T, Milligan D, Child J, Hamilton M, Dearden C, Smith A, Bosanquet A, Davis Z, Brito-Babapulle V, Else M, Wade R, Hillmen P. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583):230-239
- Dearden 2008 (LRF CLL4)** Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: A beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008; 111(4):1820-1826

- Else 2016 (LRF CLL4)** Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: The effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *Br J Haematol* 2016; 172(2):228-237
- Gonzalez 2011 (LRF CLL4)** Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, Dearden CE, Richards SM, Catovsky D, Morgan GJ. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2223-9
- Matutes 2013 (LRF CLL4)** Matutes E, Bosanquet AG, Wade R, Richards SM, Else M, Catovsky D. The use of individualized tumor response testing in treatment selection: Second randomization results from the LRF CLL4 trial and the predictive value of the test at trial entry. *Leukemia* 2013; 27(2):507-510
- Oscier 2010 (LRF CLL4)** Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, Else M, Matutes E, Catovsky D. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 2010; 95(N58596610):1705-1712
- Fischer 2016 (CLL8)** Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127(2):208-215
- Gobbi 2009 (CLL8)** Gobbi M. Cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia first line: Final results of Chronic Lymphocytic Leukemia 8 Study. *Haematol Meet Rep* 2009; 3(3):99-102
- Hallek 2010 (CLL8)** Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnety M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1164-1174
- Kutsch 2017 (CLL8)** Kutsch N, Busch R, Bahlo J, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grunhagen U, Wendtner CM, Maria Fink A, et al. FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58(2):399-407
- Eichhorst 2016 (CLL10)** Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Oncology* 2016; 17(7):928-942
- Kutsch 2020 (CLL10)** Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, De Silva N, Lange E, Weide R, Kiehl MG, et al. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere* 2020; 4(1)
- Goede 2014 (CLL11)** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England journal of medicine* 2014; 370(12):1101-1110
- Goede 2015 (CLL11)** Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* (2015) 29, 1602–1604. doi:10.1038/leu.2015.14
- Chorzy na CLL po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia**
- Ghia 2020 (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Krachok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus

rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2849-2861

**Kater 2019  
(MURANO)**

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, et al. 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. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(4):269-277

**Kater 2020  
(MURANO)**

Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(34):4042-4054

**Seymour 2018  
(MURANO)**

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2018; 378(12):1107-1120

**Doniesienia konferencyjne**

**Shanafelt 2019a  
(E1912)**

Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al. Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 33.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126824>

**Barr 2021  
(RESONATE-2)**

Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7523)

DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7523

**Goede 2018  
(CLL11)**

Goede V, Fischer K, Dyes MJS, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. Presented at 23<sup>rd</sup> Congress of European Hematology Association, June 14-17 2018, Stockholm.

**Sharman 2019  
(ELEVATE-TN)**

Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 31.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128404>

**Sharman 2021  
(ELEVATE-TN)**

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7509)

DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7509

**Sharman 2021a  
(ELEVATE-TN)**

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN 4-year follow-up. *EHA Library. Sharman J.* 06/09/21; 324556; S148

**Walker 2021  
(ELEVATE-TN)**

Walker P, Sharman JP, Jurczak W, et al. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health, Volume 24, Supplement 1, June 2021, Pages S3-S4.*

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.019>Get rights and content

**Ghia 2019  
(ASCEND)**

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Library. Ghia P.* 06/16/19; 273259; LB2606.

- Ghia 2020a (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8015)  
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8015
- Ghia 2020b (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 8015-8015.  
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8015
- Hillmen 2021 (ELEVATE-RR)** Hillemn P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head to head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Presentation during EHA2021. Abstract: S145.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324553/peter.hillmen.first.results.of.a.head-to-head.trial.of.acalabrutinib.versus.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dacalabrutinib>
- Byrd 2021 (ELEVATE-RR)** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, O'Brien SM, Yenerel MN, Illés Á, Kay NE, Garcia-Marco JA, Mato AR, Seymour JF, Leprêtre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7500).  
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7500  
Dostępne online pod adresem:  
<https://meetinglibrary.asco.org/record/201554/abstract>
- EPAR 2020** 23 July 2020, EMA/CHMP/458179/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, Calquence. International non-proprietary name: acalabrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/005299/0000

## 16.13 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni

Al-Sawaf O, Bahlo J, Robrecht S, Fischer K, Herling C D, Hoehstetter M, Fink A M, von Tresckow J, Langerbeins P, Cramer P, et al. Outcome of patients aged 80 years or older treated for chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2018; 183:727-735

Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol* 2021

Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The lancet Oncology* 2020; 21(9):1188-1200

Awan FT, Gore L, Gao L, Sharma J, Lager J, Costa LJ. Phase Ib trial of the PI3K/mTOR inhibitor voxtalisib (SAR245409) in combination with chemoimmunotherapy in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. *British journal of haematology* 2016; 175(1):55-65

Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, et al. A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014; 167(4):466-477

Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, Stephens DM, Woyach J, Bibikova E, Charuworn P, Frigault MM, Hamdy A, Izumi R, Linghu B, Patel P, Wang MH, Byrd JC. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019; 3(9):1553-1562

Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Devereux S, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus

Nieprawidłowy rodzaj badania - wyniki dla niemieckiej kohorty chorych na CLL w wieku  $\geq 80$  lat ocenianej w ramach badań prowadzonych przez grupę CLL (*CLL1*, *CLL5*, *CLL7* (niemiecka kohorta), *CLL8*, *CLL9*, *CLL10*, *CLL11*)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do *LRF CLL4*; w porównaniu pośrednim nie uwzględniano punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - chlorambucyl + obinutuzumab vs wenetoklaks + obinutuzumab u chorych na CLL wcześniej nieleczonej; badanie *CLL14*; NCT02242942

Nieprawidłowa interwencja - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano voxtalisib + rytuksymab vs voxtalisib + rytuksymab + bendamustyna w 2 linii leczenia CLL; NCT01410513, mieszana populacja (iNHL, MCL, CLL 62,2%) ocena maksymalnej tolerowanej dawki (MTD); brak oddzielnych wyników dla CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano lumiliximab + FCR vs FCR u w 2 linii leczenia chorych na CLL; NCT00391066

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie 1/2 fazy, bez randomizacji, oceniające w sposób otwarty akalabrutynib w monoterapii, w populacji chorych na CLL z wcześniejszą nietolerancją ibrutinibu; dodatkowa kohorta do wieloośrodkowego badania ACE-CL-001, NCT02029443

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE, NCT01578707

Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2018; 18(12):803-813.e7

Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, Rogers KA, Bhat SA, Grever MR, Jaglowski SM, Maddocks KJ, Byrd JC, Woyach JA. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia* 2020; 34(12):3197-3205

Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32(1):83-91

Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Nogueras-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, Thompson P, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda WG, Ferrajoli A, Keating MJ. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133(10):1011-1019

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivoy J, Clow F, James DF, Hillmen P. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3):213-223

Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, Chaves J, Wierda WG, Awan FT, Brown JR, Hillmen P, Stephens DM, Ghia P, Barrientos JC, Pagel JM, Woyach J, Johnson D, Huang J, Wang X, Kaptein A, Lannutti BJ, Covey T, Fardis M, McGreivoy J, Hamdy A, Rothbaum W, Izumi R, Diacovo TG, Johnson AJ, Furman RR. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(4):323-332

Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019; 133(19):2031-2042

Byrd JC, Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, Shepherd L, Hines JD, Schiffer CA, Larson RA. The addition of rituximab to fludarabine significantly improves progression-free and overall

Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywne badanie oceniające wystąpienie wtórnych nowotworów u pacjentów leczonych akalabrutynibem (21%) lub ibrutinibem (79%); wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji, bez wyróżnienia wyników dla pacjentów leczonych akalabrutynibem

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE, NCT01578707

Brak poszukiwanych punktów końcowych - pacjenci leczeni w 1 lub 2 linii leczenia, w przypadku niektórych punktów końcowych wyróżniono chorych leczonych w 1 linii leczenia, ale punkty te nie były uwzględniane w porównaniu pośrednim

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE, NCT01578707

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne 1/2 fazy, bez randomizacji, ocena monoterapii akalabrutynibem w populacji chorych z nawrotem CLL z  $\geq 1$  wcześniejszą terapią; badanie ACE-CL-001, NCT02029443

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE, NCT01578707

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania



survival in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Blood* 2003; 102(11 Part 1):73a

Byrd JC, Ruppert AS, Heerema NA, Halvorson AE, Hoke E, Smith MR, Godwin JE, Couban S, Fehniger TA, Thirman MJ, et al. Lenalidomide consolidation benefits patients with CLL receiving chemoimmunotherapy: results for CALGB 10404 (Alliance). *Blood advances* 2018; 2(14):1705-1718

Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, Hillmen P, Martin P, Awan FT, Stephens DM, Ghia P, Barrientos J, Pagel JM, Woyach JA, Burke K, Covey T, Gulrajani M, Hamdy A, Izumi R, Frigault MM, Patel P, Rothbaum W, Wang MH, O'Brien S, Furman RR. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia: Updated phase 2 results. *Blood* 2020; 135(15):1204-1213

Catovsky D, Wade R, Else M. The clinical significance of patients' sex in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2014; 99(6):1088-1094

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(2):200-211

Chanan-Khan AA, Zaritsky A, Egyed M, Vokurka S, Semochkin S, Schuh A, Kassis J, Simpson D, Zhang J, Purse B, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet haematology* 2017; (no pagination)

Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised, Phase IIB trial in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia to compare fludarabine, cyclophosphamide and rituximab with fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone and low-dose rituximab: the attenuated dose rituximab with chemotherapy in chronic lymphocytic leukaemia (ARCTIC) trial. *Health technology assessment* 2017; 21(28):vii-373

Collett L, Howard DR, Munir T, McParland L, Oughton JB, Rawstron AC, Hockaday A, Dimbleby C, Phillips D, McMahon K, et al. Assessment of ibrutinib plus

pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FC u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *REACH*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR (fludarybina + chlorambucyl + rytuksymab) vs FR vs FR + lenalidomid u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CALGB 10404*; NCT00602459

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne 1/2 fazy, bez randomizacji, ocena monoterapii akalabrutynibem w populacji chorych z nawrotem CLL z  $\geq 1$  wcześniejszą terapią; zaktualizowane wyniki badania *ACE-CL-001*, NCT02029443

Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza danych z badań RCT CLL1, CLL2, CLL3, LRF CLL4; ocena płci jako czynnika prognostycznego

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *HELIOS*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano lenalidomid vs placebo u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *CONTINUUM*, NCT00774345

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FCM-miniR (fludarybina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab w małej dawce) u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *ARCTIC*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół badania RCT III fazy *FLAIR*, porównującego ibrutinib +

rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):387

Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC, Barr PM, Devereux S, Robak T, Kipps TJ, Schuh A, Moreno C, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood advances* 2019; 3(12):1799-1807

Cramer P, Fraser G, Santucci-Silva R, Grosicki S, Dilhuydy MS, Janssens A, Loscertales J, Rule S, Goy A, Traina S, Chan EKH, Diels J, Sengupta N, Mahler M, Salman M, Howes A, Chanan-Khan A. Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(9):2075-2084

Davids MS, Telford C, Abhyankar S, Waweru C, Ringshausen I. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021:1-16

Dearden CE, Richards S, Else M, Catovsky D, Hillmen P. A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. *Cancer* 2011; 117(11):2452-2460

Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jäger U, Bergmann M, Stilgenbauer S, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107(3):885-891

Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(13):1722-31

Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, Kranzhöfer N, Rohrberg R, Söling U, Burkhard O, Westermann A, Goede V, Schweighofer CD, Fischer K, Fink A-M, Wendtner CM, Brittinger G, Döhner H, Emmerich B, Hallek M. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16):3382-3391

rytuksymab vs FCR u wcześniej nieleczonych chorych na CLL

Nieprawidłowy rodzaj badania - zintegrowana analiza bezpieczeństwa ibrutinibu na podstawie danych z 3 badań III fazy *RESONATE*, *RESONATE-2* i *PCYC-1102/1103 study*; ocena tylko pojedynczej kohorty tych badań

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *HELIOS*

Nieprawidłowy komparator – analiza MAIC na podstawie danych z badań *ELEVATE-TN* oraz *RESONATE-2*, *ILLUMINATE*, CLL14; w analizie wykonano porównanie akalabrutynib lub akalabrutynib + obinutuzumab vs ibrutinib

Nieodpowiedni rodzaj badania - retrospektywne porównanie fludarabiny podawanej doustnie z fludarabiną podawaną dożylnie na podstawie wyników badania *CLL4*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano CHB vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CLL5*

Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, Smith AG. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(7):1289-98

Feugier P, Aurran T, Mahe B, Letestu R, Nguyen-Khac F, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, Casasnovas O, Delmer A, et al. Long-term follow up of the CLL2007FMP trial evaluating fludarabine and cyclophosphamide in combination with either rituximab or alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2018; 103(7):e304-e306

Fink AM, Bahlo J, Robrecht S, Al-Sawaf O, Aldaoud A, Hebart H, Jentsch-Ullrich K, Dörfel S, Fischer K, Wendtner CM, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Haematology* 2017; 4(10):e475-e486

Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England journal of medicine* 2019; 380(23):2225-2236

Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Moore DF, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of clinical oncology* 2007; 25(7):793-798

Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy M-S, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2018

Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, Santucci Silva R, Grosicki S, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Samoilova O, Pavlovsky MA, Goy A, Mato A, Hallek M, Salman M, Tamegnon M, Sun S, Connor A, Nottage K, Schuier N, Balasubramanian S, Howes A, Cramer P. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 2020; 61(13):3188-3197

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do *LRF CLL4*; w porównaniu pośrednim nie uwzględniano punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FC + alemtuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CLL2007FMP*; NCT00564512

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano lenalidomid vs placebo u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *CLLM1*; NCT01556776

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano chlorambucyl + obinutuzumab vs wenetoklaks + obinutuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CLL14*; NCT02242942

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *HELIOS*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *HELIOS*

- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England journal of medicine* 2014; 370(11):997-1007
- Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, Walewski J, Tjønnfjord G, Itälä Remes M, Kimby E, Kozak T, Polliack A, Wu KL, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood* 2014; 123(21):3255-3262
- Ghia P, Coutre SE, Cheson BD, Barrientos JC, Hillmen P, Pettitt AR, Zelenetz AD, Shreay S, Hallek M, Furman RR. Impact of idelalisib on health-related quality of life in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia in a phase 3 randomized trial. *Haematologica* 2020
- Ghia P, Scarfò L, Perez S, Pathiraja K, Derosier M, Small K, McCrary Sisk C, Patton N. Efficacy and safety of dinaciclib vs ofatumumab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017; 129(13):1876-1878
- Gonzalez D, Else M, Wren D, Usai M, Mette Buhl A, Parker A, Oscier D, Morgan G, Catovsky D. CLLU1 expression has prognostic value in chronic lymphocytic leukemia after first-line therapy in younger patients and in those with mutated IGHV genes. *Haematologica* 2013; 98(2):274-278
- Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, Flinn IW, Tallman MS, Appelbaum FR, Larson RA, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *Journal of clinical oncology* 2007; 25(7):799-804
- Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, Wan Y, Sun S, Zhuang SH, Howes A. The HELIOS trial protocol: A Phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11(1):51-59
- Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, Kennedy DB, Fegan C, Milligan DW, Radford J, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2011; 152(5):570-578
- Howard DR, Munir T, McParland L, Rawstron AC, Milligan D, Schuh A, Hockaday A, Allsup DJ, Marshall S, Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano idelalizy + rytuksymab vs rytuksymab u chorych na oporną/nawrotową CLL; NCT01539512
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs FC + mała dawka alemtuzumabu u wcześniej nieleczonych chorych na CLL
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano idelalizy + rytuksymab vs rytuksymab u chorych na oporną/nawrotową CLL; NCT01539512
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ofatumumab vs dinacyklib w 2 linii leczenia CLL; NCT01580228
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do LRF CLL4; ocena ekspresji CLLU1 jako czynnika prognostycznego u młodszych chorych na CLL i pacjentów z mutacją genów IGHV
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; protokół badania *HELIOS* (wyniki badania zostały już opublikowane)
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano rytuksymab + fludarabinę + cyklofosfamid + mitoksantron vs fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron w 2 linii leczenia CLL
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania

Duncombe AS, et al. Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL. *Leukemia* 2017; 31(11):2416-2425

Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, Li J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer medicine* 2018; 7(4):1043-1055

Izutsu K, Ando K, Ennishi D, Shibayama H, Suzumiya J, Yamamoto K, Ichikawa S, Kato K, Kumagai K, Patel P, Iizumi S, Hayashi N, Kawasumi H, Murayama K, Nagai H. Safety and Antitumor Activity of Acalabrutinib for Relapsed/Refractory B-cell Malignancies: A Japanese Phase I Study. *Cancer Sci* 2021

Johnson GG, Lin K, Cox TF, Oates M, Sibson DR, Eccles R, Lloyd B, Gardiner LJ, Carr DF, Pirmohamed M, et al. CYP2B6\*6 is an independent determinant of inferior response to fludarabine plus cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 122(26):4253-4258

Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, Loscertales J, Taylor K, Vandenberghe E, Wach M, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet Haematology* 2017; 4(3):e114-e126

Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, Catalano J, Cosolo W, Dyagil IS, Yalamanchili S, Chai A, Sahasranaman S, Punnoose E, et al. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2015; 56(10):2826-2833

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(26):4378-4384

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Merkle K, Montillo M. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic

pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FCM-miniR (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab w małej dawce) u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie ARCTIC

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ibrutinib u chorych na oporną/nawrotową CLL

Nieprawidłowa populacja – prospektywne badanie I fazy bez randomizacji oceniające akalabrutynib u chorych na nowotwory z komórek B, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby: CLL, FL, MCL, SLL, WM; w badaniu tylko 5 chorych na CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do LRF CLL4; dodatkowa analiza potencjalnego wpływu wariantu genetycznego CYP2B6 na uzyskanie odpowiedzi na leczenie chemioterapią FC

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano idelalisib + ofatumumab vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano navitoclax + rytuksymab vs rytuksymab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano chlorambucyl vs bendamustyna u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano chlorambucyl vs bendamustyna u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012; 159(1):67-77

Kreuzer KA, Furman RR, Stilgenbauer S, Dubowy RL, Kim Y, Munugalavada V, Lilienweiss E, Reinhardt HC, Cramer P, Eichhorst B, et al. The impact of complex karyotype on the overall survival of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia treated with idelalisib plus rituximab. *Leukemia* 2020; 34(1):296-300

Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, Steurer M, Trněný M, Mulligan SP, Mey UJM, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood* 2019; 133(5):494-497

Langerbeins P, Bahlo J, Rhein C, Cramer P, Pflug N, Fischer K, Stilgenbauer S, Kreuzer KA, Wendtner CM, Eichhorst B, et al. The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind Phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression. *Future oncology (London, England)* 2015; 11(13):1895-1903

Lavezzi SM, de Jong J, Neyens M, Cramer P, Demirhan F, Fraser G, Bartlett N, Dilhuydy MS, Loscertales J, Avigdor A, et al. Systemic Exposure of Rituximab Increased by Ibrutinib: pharmacokinetic Results and Modeling Based on the HELIOS Trial. *Pharmaceutical research* 2019; 36(7):93

Lepretre S, Aurran T, Mahé B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, Casasnovas O, Delmer A, Leblond V, Royer B, Corront B, Chevret S, Delépine R, Vaudaux S, Van Den Neste E, Béné MC, Letestu R, Cymbalista F, Feugier P. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 2012; 119(22):5104-5110

Levin M-D, Kater A, Mattsson M, Kersting S, Ranti J, Thi Tuyet Tran H, Nasserinejad K, Niemann CU. Protocol description of the HOVON 141/VISION trial: A prospective, multicentre, randomised phase II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance  $\geq 30$  mL/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. *BMJ Open* 2020; 10(10)

Lucas DM, Ruppert AS, Lozanski G, Dewald GW, Lozanski A, Claus R, Plass C, Flinn IW, Neuberg DS, Pasetta EM, Bennett JM, Jelinek DF, Gribben JG, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Moore DF Jr, Tallman MS, Byrd JC, Grever MR. Cytogenetic prioritization with inclusion of molecular markers predicts

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano idelalizy + rytuksymab vs rytuksymab u chorych na oporną/nawrotową CLL; NCT01539512

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis związku MRD z wynikami skuteczności w badaniu *CLL11*; wyniki nie uwzględniane w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół badania RCT III fazy *CLL12*, porównującego ibrutinib z placebo u wcześniej nieleczonych chorych na CLL w ryzykiem wczesnej progresji choroby

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *HELIOS*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FC + alemtuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CLL2007FMP*; NCT00564512

Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół badania RCT II fazy HOVON 141/VISION, porównującego ibrutinib + wenetoklaks u chorych na CLL z klirensem kreatyniny  $\geq 30$  ml/min z nawrotem lub po niepowodzeniu leczenia, z lub bez mutacji TP53

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *E2997*

outcome in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine or fludarabine plus cyclophosphamide: a long-term follow-up study of the US intergroup phase III trial E2997. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11):3031-7

Magni M, Di Nicola M, Patti C, Scimè R, Mulè A, Rambaldi A, Intermesoli T, Viero P, Tarella C, Gueli A, Bergui L, Trentin L, Barzan A, Benedetti F, Ambrosetti A, Di Raimondo F, Chiarenza A, Parvis G, Billio A, Attolico I, Olivieri A, Montanari M, Carlo-Stella C, Matteucci P, Devizzi L, Guidetti A, Viviani S, Valagussa P, Gianni AM. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(4):485-491

Molica S. Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Results of the German CLL8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(9):1333-1340

Montillo M, Illés A, Robak T, Pristupa AS, Wach M, Egyed M, Delgado J, Jurczak W, Morschhauser F, Schuh A, Eradat H, Shrey S, Barrientos JC, Zelenetz AD. Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: Results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1)

Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(1):43-56

Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, et al. 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. *American journal of hematology* 2019; 94(12):1353-1363

Munir T, Howard DR, McParland L, Pocock C, Rawstron AC, Hockaday A, Varghese A, Hamblin M, Bloor A, Pettitt A, et al. Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. *Leukemia* 2017; 31(10):2085-2093

Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knauf W, Weiß J, Freier W, Hinke A, Ibach S, Eimermacher H. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2013; 92(5):653-660

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs wysokie dawki chemioterapii + Auto-SCT u wcześniej nieleczonych chorych na CLL lub po niepowodzeniu leczenia

Opracowanie wtórne – wtórny opis wyników badania *CLL8*

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustyna + rytuksymab vs idelalisib + bendamustyna + rytuksymab u wcześniej leczonych chorych na CLL; NCT01569295

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib + obinutuzumab vs chlorambucyl + obinutuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie ILLUMINATE

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE, NCT01578707

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FCR vs FCR + mitoksantron u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie ADMIRE

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę vs fludarabina w 2 linii leczenia CLL

O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, Barrientos JC, Devereux S, Robak T, Reddy NM, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: phase 3 analysis. *American journal of hematology* 2019; 94(5):554-562

Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Górczyca M, Daly S, Chang C-N, Lisby S, Gupta I. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(9):2037-2046

Oughton JB, Collett L, Howard DR, Hockaday A, Munir T, McMahon K, McParland L, Dimpleby C, Phillips D, Rawstron AC, et al. GA101 (obinutuzumab) monoclonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL (GALACTIC) trial: study protocol for a phase II/III randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):353

Pleyer C, Sun C, Desai S, Ahn IE, Tian X, Nierman P, Soto S, Superata J, Valdez J, Lotter J, Wiestner A. Reconstitution of humoral immunity and decreased risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(10):2375-2382

Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, Vellek M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 2012; 30(3):1232-1240

Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Góra-Tybor J, Dmoszyńska A, Wojtaszko M, Skotnicki AB, Nowak W, Hellmann A, Lewandowski K, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Medical science monitor* 2005; 11(10):PI71-9

Robak T, Dmoszyska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(10):1756-1765

Nieprawidłowy rodzaj badania - zintegrowana analiza danych z badań *RESONATE-2* i *RESONATE*; w analizie połączono wyniki pochodzące od pacjentów z różnych linii leczenia

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ofatumumab vs terapię z wyboru lekarza u chorych na CLL opornych na fludarabinę; terapię z wyboru stanowiły terapie dopuszczone w leczeniu CLL inne niż ofatumumab (monoterapię lub terapię skojarzoną opartą na alemtuzumabie, bendamustynie, chlorambucylu, fludarabinie, rytuksymabie ± prednizonie, glukokortykoidzie lub na bazie alkilatora); wyniki dla grupy kontrolnej podano łącznie, nie wyróżniano oddzielnych danych dla poszczególnych leków; NCT01313689

Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół badania RCT II/III fazy *GALACTIC*, porównującego obinutuzumab w ramach terapii konsolidacyjnej vs brak leczenia u chorych na CLL wykazujących odpowiedź na niedawną chemioterapię; EudraCT 2014-000880-42

Nieprawidłowy rodzaj badania - porównanie danych "między badaniami" (*cross-trial comparison*) dla zmian w parametrach immunologicznych podczas terapii akalabrutynibem oraz ibrutinibem

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano fludarabinę + cyklofosfamid + rytuksymab vs pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab u wcześniej nieleczonych lub minimalnie leczonych chorych na CLL

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano kladrybina + prednizon vs chlorambucyl + prednizon u wcześniej nieleczonych chorych na CLL

Nieprawidłowa interwencja - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano rytuksymab + fludarabinę i cyklofosfamid vs fludarabina + cyklofosfamid w 2 linii leczenia CLL



Robak T, Hellmann A, Kloczko J, Loscertales J, Lech-Maranda E, Pagel JM, Mato A, Byrd JC, Awan FT, Hebart H, et al. Randomized phase 2 study of otlertuzumab and bendamustine versus bendamustine in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2017; 176(4):618-628

Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, Kulyaba Y, Kulczkowski K, Abdulkadyrov K, Loscertales J, Kryachok I, Kloczko J, Rekhtman G, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide in the COMPLEMENT 2 trial of patients with relapsed CLL. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(7):1598-1606

Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, Kulyaba Y, Kulczkowski K, Abdulkadyrov K, Loscertales J, Kryachok I, Kloczko J, Rekhtman G, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(5):1084-1093

Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, Jones D, Izumi R, Frigault MM, Quah C, Raman RK, Patel P, Wang MH, Kipps TJ. Phase 2 study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021

Ryan CE, Cheng MP, Issa NC, Brown JR, Davids MS. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and institutional prophylaxis practices in CLL patients treated with BTK inhibitors. *Blood Adv* 2020; 4(7):1458-1463

Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, Anderson MA, Beaven AW, Rosen ST, Tam CS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet oncology* 2017; (no pagination)

Sharman JP, Brander DM, Mato AR, Ghosh N, Schuster SJ, Kambhampati S, Burke JM, Lansigan F, Schreeder MT, Lunin SD, Zweibach A, Shtivelband M, Travis PM, Chandler JC, Kolibaba KS, Sportelli P, Miskin HP, Weiss MS, Flinn IW. Ublituximab plus ibrutinib versus ibrutinib alone for patients with relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukaemia (GENUINE): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(4):e254-e266

Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn IW, et al. Final Results of a Randomized, Phase

Nieprawidłowa interwencja - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano otlertuzumab vs otlertuzumab + bendamustyna w 2 linii leczenia CLL; NCT01188681

Nieprawidłowa interwencja - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ofatumumab + FC vs FC u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *COMPLEMENT 2*; NCT00824265

Nieprawidłowa interwencja - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ofatumumab + FC vs FC u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *COMPLEMENT 2*; NCT00824265

Nieprawidłowy rodzaj badania - retrospektywne badanie 2 fazy, oceniające akalabrutynib w monoterapii w populacji chorych na CLL z wcześniejszą nietolerancją ibrutinibu; badanie *ACE-CL-208*, NCT02717611

Nieprawidłowy rodzaj badania - seria przypadków; ocena infekcji oportunistycznych (tj. zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*) u chorych na CLL, leczonych przynajmniej 30 dni ibrutinibem lub akalabrutynibem w monoterapii lub w schemacie skojarzonym

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające wenetoklaks + rytuksymab u chorych na CLL z nawrotem choroby lub opornych na leczenie (do porównania pośredniego włączano tylko badania RCT)

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ublituksymab + ibrutinib w 2 linii leczenia CLL; badanie E2997

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano idelalizyb +

III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(16):1391-1402

Sharman JP, Farber CM, Mahadevan D, Schreeder MT, Brooks HD, Kolibaba KS, Fanning S, Klein L, Greenwald DR, Sportelli P, et al. Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial. *British journal of haematology* 2017; 176(3):412-420

Smith MR, Neuberg D, Flinn IW, Grever MR, Lazarus HM, Rowe JM, Dewald G, Bennett JM, Paietta EM, Byrd JC, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Lit-zow MR, Tallman MS. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: Long-term follow-up of US intergroup study E2997. *Blood* 2011; 118(13):3525-3527

Sun C, Nierman P, Kendall EK, Cheung J, Gulrajani M, Herman SEM, Pleyer C, Ahn IE, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, et al. Clinical and biological implications of target occu-pancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. *Blood* 2020; 136(1):93-105

Tedeschi A, Greil R, Demirkan F, Robak T, Moreno C, Barr PM, Anz B, Simpson D, Gaidano G, Bairey O, Stevens D, Gill D, Flinn IW, Kipps TJ, Burger JA, Lin J, Webb T, Fedorov V, Styles L, Gribben JG. A cross-trial comparison of single-agent ibrutinib versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Haematologica* 2020; 105(4):e164-e168

Van Sanden S, Baculea S, Diels J, Cote S. Comparative Efficacy of Ibrutinib Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Advances in therapy* 2017; 34(7):1650-1661

Woyach JA, Blachly JS, Rogers KA, Bhat SA, Jianfar M, Lozanski G, Weiss DM, Andersen BL, Gulrajani M, Frigault MM, Hamdy A, Izumi R, Munugalavadla V, Quah C, Wang MH, Byrd JC. Acalabrutinib plus Obinutuzumab in Treatment-Naïve and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov* 2020; 10(3):394-405

Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, Ghia P, Illés Á, Jurczak W, Marlton P, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or

rytuksymab vs rituksymab u chorych na oporną/nawrotową CLL; do badania NCT01539512

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające ublituksymab + ibrutynib u chorych na CLL z nawrotem choroby lub opornych na leczenie (do porównania pośredniego włączano tylko badania RCT)

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano fludarabinę + cyklofosfamid vs fludarabinę w 1 linii leczenia CLL; badanie E2997

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie RCT 2 fazy, porównujące dwie dawki akalabrutynibu (100 mg dwa razy dziennie vs 200 mg raz dziennie) u chorych na CLL z nawrotem lub opornych na leczenie lub wcześniej nieleczonych z wysokim ryzykiem nawrotu; badanie NCT02337829

Nieprawidłowy rodzaj badania - porównanie danych "między badaniami" (*cross-trial comparison*); w analizie MAIC wykorzystano dane z badań RESONATE-2 i ILLUMINATE, przedstawiono porównanie ibrutynib vs chlorambucyl + obinutuzumab

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza MAIC na podstawie danych z badań RESONATE-2 oraz CLL11, mająca na celu porównanie IBR vs CHB+OBI - w analizie nie wykonano porównania podgrup

Nieodpowiednia interwencja - akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniej interwencji i komparatora uwzględnianych w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustyna + rituksymab vs idelalisib +

refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18(3):297-311

Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, Bühler A, Edelmann J, Bergmann M, Hopfinger G, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(29):4473-4479

bendamustyna + rytuksymab u wcześniej leczonych chorych na CLL; NCT01569295

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano FC vs F u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; badanie *CLL4*

## 16.14 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

### **Davids 2020**

Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(10):1955-1974.e15.

## 16.15 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abbas HA, Wierda WG. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Front Oncol* 2021; 11:668162.

Delgado J, Josephson F, Camarero J, Garcia-Ochoa B, Lopez-Anglada L, Prieto-Fernandez C, van Hennik PB, Papadouli I, Gisselbrecht C, Enzmann H, et al. EMA Review of Acalabrutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncologist* 2021; 26(3):242-249

Fakhri B, Andreadis C. The role of acalabrutinib in adults with chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2021; 12

Fürstenau M, Eichhorst B. Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia: New Combination Therapies and Strategies to Overcome Resistance. *Cancers (Basel)* 2021; 13(6)

Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfò L, Jurczak W. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021

Gordon MJ, Danilov AV. The evolving role of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2021; 12

Iovino L, Shadman M. Novel Therapies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rapidly Changing Landscape. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21(4)

Isaac K, Mato AR. Acalabrutinib and Its Therapeutic Potential in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Short Review on Emerging Data. *Cancer Manag Res* 2020; 12:2079-2085

Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. Investigational treatments for chronic lymphocytic leukemia: a focus on phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Invest Drugs* 2020; 29(7):709-722

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu była ocena efektywności akalabrutynibu w leczeniu chorych z nowotworami z komórek B (CLL, MCL, SLL, MZL, DLBCL, NHL, WM)

Opracowanie EMA opisujące wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (w dniu 5 listopada 2020 r.) dla monoterapii akalabrutynibem lub akalabrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem u dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, a także dla akalabrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL; prezentacja wyników dla akalabrutynibu z badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis akalabrutynibu w leczeniu dorosłych chorych na CLL

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis nowych terapii stosowanych w CLL

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis akalabrutynibu w leczeniu CLL

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona w terapii CLL

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis nowych terapii stosowanych w CLL - inhibitorów szlaku sygnałowego receptora komórek B (ibrutynib, akalabrutynib, idelalizyb i duwelisib) oraz inhibitora przeciwapoptotycznego białka BCL-2 (wenetoklaks)

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis akalabrutynibu i jego potencjału terapeutycznego w leczeniu CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym (bez metaanalizy) przedstawiono opis nowych leków będących inhibitorami BTK i PI3Kδ (ibrutynib, akalabrutynib, idelalizyb i duwelisib) oraz wenetoklaksu (antagonista BCL-2) ocenianych w

<p>Khan Y, O'Brien S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Future Oncol</i> 2019; 15(6):579-589</p>	<p>badaniach 1 i 2 fazy prowadzonych w populacji chorych na CLL; na etapie opracowywania danego PS brak było wyników dużych badań klinicznych z randomizacją przedstawiających wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu</p>
<p>Kriegsmann K, Kriegsmann M, Witzens-Harig M. Acalabrutinib, A second-generation bruton's tyrosine kinase inhibitor. <i>Recent Results Cancer Res</i> 2018; 212:285-294</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis akalabrutynibu i jego stosowania w leczeniu chorych na CLL</p>
<p>Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2021; 21(4):216-223</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu był opis akalabrutynibu - struktury i mechanizmu działania, danych przedklinicznych i klinicznych, toksyczności terapii, interakcji z innymi lekami</p>
<p>Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, Colosia A, Njue A, Sherrill B, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Hamadani M. Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2015; 15(4):199-207</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej terapii skojarzonych: akalabrutinib + obinutuzumab, ibrutinib + obinutuzumab i wenetoklaks + obinutuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; ; włączone badania: ELEVATE-TN, ILLUMINATE, CLL14; w ramach przeprowadzonego w niniejszym raporcie porównania pośredniego obydwu ramiona porównania z tego PS (ibrutinib + obinutuzumab i wenetoklaks + obinutuzumab) zostały usunięte z sieci, ponieważ nie stanowiły komparatorów dla akalabrutynibu w monoterapii (oceniła w raporcie interwencja), ani nie stanowiły ogniw łączących prowadzących do wybranych komparatorów</p>
<p>Richards S. Systematic review of purine analog treatment for chronic lymphocytic leukemia: Lessons for future trials. <i>Haematologica</i> 2012; 97(3):428-436</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wybranych interwencji (fludarabina i cyklofosfamid w monoterapii lub skojarzeniu z innym lekiem) stosowanych w leczeniu R/R CLL na podstawie zidentyfikowanych badań RCT; w przeglądzie nie uwzględniano badań dotyczących akalabrutynibu</p>
<p>Robak P, Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2017; 26(11):1249-1265</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - przegląd systematyczny mający na celu ocenę efektywności analogów puryn stosowanych w leczeniu CLL; w przeglądzie nie uwzględniano badań dotyczących akalabrutynibu</p>
<p>Sheng Z, Song S, Yu M, Zhu H, Gao A, Gao W, Ran X, Huo D. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> 2020; 61(14):3432-3439</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym (bez metaanalizy) przedstawiono opis nowych syntetycznych leków obecnie opracowywanych klinicznie stosowanych w terapii CLL, w tym akalabrutynibu; na etapie opracowywania danego PS akalabrutynib był w trakcie oceny u chorych na CLL/SLL, MCL, WM i innych nowotworów hematologicznych i we wstępnej ocenie wykazywał obiecujące wyniki u pacjentów z R/R CLL, dane pochodziły z badania I fazy oraz badań prowadzonych na komórkach oraz zwierzętach; na etapie publikacji PS brak wyników dużych badań klinicznych z randomizacją</p>
<p>Sheng Z, Song S, Yu M, Zhu H, Gao A, Gao W, Ran X, Huo D. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> 2020; 61(14):3432-3439</p>	<p>Nieodpowiedni komparator - celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie za pomocą metaanalizy sieciowej terapii skojarzonych: akalabrutinib + obinutuzumab, ibrutinib + obinutuzumab i wenetoklaks + obinutuzumab u wcześniej nieleczonych chorych na CLL; ; włączone badania: ELEVATE-TN, ILLUMINATE, CLL14; w ramach przeprowadzonego w niniejszym raporcie porównania pośredniego obydwu ramiona porównania z tego PS (ibrutinib + obinutuzumab i wenetoklaks + obinutuzumab) zostały usunięte z sieci, ponieważ nie stanowiły komparatorów dla akalabrutynibu w monoterapii (oceniła w raporcie interwencja), ani nie stanowiły ogniw łączących prowadzących do wybranych komparatorów</p>

Vitale C, Burger JA. Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(8):1077-1089

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; podano jedynie że dane pochodzą z recenzowanych artykułów indeksowanych w PubMed oraz z abstraktów prezentowanych na najważniejszych międzynarodowych konferencjach, jednak nie przedstawiono szczegółów dotyczących wyszukiwania (słowa kluczowe, liczby trafień); przegląd przedstawia ocenę efektywności i bezpieczeństwa stosowania nowych obiecujących terapii celowanych stosowanych w leczeniu CLL na podstawie danych przedklinicznych i klinicznych z badań I-III fazy; dane dotyczące akalabrutynibu pochodzą z badania I/II fazy; badania kluczowe dla leku (*ELEVATE-TN* i *ASCEND*) nie były opublikowane w momencie tworzenia niniejszego przeglądu

Wen T, Wang J, Shi Y, Qian H, Liu P. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021; 35(2):312-332

Brak znamion przeglądu systematycznego - w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych; celem przeglądu była ocena efektywności inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib) w terapii nowotworów z komórek B (CLL, CLL, DLBCL, FL, MM, MZL, MCL, WM)

## 16.16 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 12 czerwca 2021 roku.

Tabela 327. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]	207
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]	26,442
3	#1 AND #2	97
4	ibrutinib[nm] OR ibrutinib[all]	2,618
5	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]	1,486
6	bendamustine[all] OR "bendamustine hydrochloride"[mh]	1,478
7	fludarabine[all] OR fludarabine[nm]	6,177
8	rituximab[all] OR rituximab[mh]	25,945
9	#7 AND #8	1,079
10	obinutuzumab[all] OR obinutuzumab[nm]	620
11	idelalisib[all] OR idelalisib[nm]	702
12	cyclophosphamide[all] OR cyclophosphamide[mh]	76,094
13	#7 AND #12	2
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13	7,956
15	#2 AND #14	2,965
16	randomized controlled trial[pt]	534,378
17	random allocation[mh]	105,449
18	random*[tiab]	1,230,373
19	controlled[tiab]	835,59
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	1,872,668
21	#15 AND #20	328
22	#3 OR #21	414

Tabela 328. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim	817
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim	49458

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
3	#1 AND #2	396
4	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim	7578
5	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim	4628
6	'bendamustine'/exp AND [embase]/lim	7210
7	'fludarabine'/exp AND [embase]/lim	28773
8	'rituximab'/exp AND [embase]/lim	84437
9	#7 AND #8	7731
10	'obinutuzumab'/exp AND [embase]/lim	2664
11	'idelalisib'/exp AND [embase]/lim	2835
12	'cyclophosphamide'/exp AND [embase]/lim	216481
13	#7 AND #12	16820
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13	35171
15	#2 AND #14	10206
16	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	531791
17	randomization:de AND [embase]/lim	60673
18	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1392795
19	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	885215
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	1928629
21	#15 AND #20	1062
22	#3 OR #21	1415

Tabela 329. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib	101
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)	168808
3	#1 AND #2	52
4	ibrutinib in Trials	551
5	venetoclax in Trials	302
6	bendamustine in Trials	711
7	fludarabine in Trials	1481
8	rituximab in Trials	5003
9	#7 AND #8 in Trials	407
10	obinutuzumab in Trials	360



---

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
11	idelalisib in Trials	164
12	cyclophosphamide in Trials	12315
13	#7 AND #12 in Trials	748
14	#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13 in Trials	2318
15	#2 AND #14 in Trials	1293
16	#3 OR #15	1301

## 16.17 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 16.17.1 ASCEND

Tabela 330. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND.

ASCEND (NCT0290318; publikacja <i>Ghia 2020</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Ghia 2019</i> , <i>Ghia 2020a</i> i <i>Ghia 2020b</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	102 ośrodki z 25 krajów (w tym 7 z Polski)	Sponsor	Acerta Pharma (członek grupy Astra-Zeneca)
Okres obserwacji	Mediana 16,1 (zakres: 0,03-22,4) miesiąca, w momencie odcięcia danych dla analizy <i>interim</i> 15 stycznia 2019 r. (w doniesieniu konferencyjnym <i>Ghia 2020a</i> i <i>Ghia 2020b</i> podano informacje dla analizy końcowej o medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące)		
Oszacowanie wielkości próby	W celu zapewnienia około 90% mocy statystycznej przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu do wykrycia HR dla PFS na poziomie 0,55 między analizowanymi grupami i przy wystąpieniu 119 zdarzeń w analizie końcowej, konieczne było włączenie do badania 306 pacjentów.		
Analiza statystyczna	<p>Analizę <i>interim</i> przeprowadzono przy 79 przypadkach zdarzeń PFS w ocenie IRC (67% wszystkich zdarzeń). Kryteria uzyskania wyższości interwencji nad kontrolą ustalono przy pomocy funkcji Lan i DeMets z kryteriami O'Brien-Fleminga dla pierwotnej analizy przypadków PFS ocenianych przez IRC. Poziom całkowitego przeżycia określono dzięki krzywej Kaplana-Meiera (porównanie akalabrutynibu z terapią wybraną przez badacza (IC). Zaplanowano pięć analiz wrażliwości dla PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego: 1) niestratyfikowany test log-rank, (2) analizę przeżycia wolnego od progresji bez cenzurowania przy ocenie kolejnej terapii przeciwnowotworowej potencjalnie zakłócającej szacunki efektów leczenia w następstwie terapii, (3) analizy przeżycia wolnego od progresji bez cenzurowania śmierci lub progresji choroby po <math>\geq 2</math> brakach oceny odpowiedzi w dniu ostatniej adekwatnej oceny odpowiedzi, (4) analizy przeżycia bez progresji z wyłączeniem pacjentów z istotnymi odchyleniami protokołu, (5) brak progresji analizy przeżycia przy użyciu czynników stratyfikacji zarejestrowanych w eCRF.</p>		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS (<i>progression-free survival</i>) - czas wolny od progresji oceniany przez IRC definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>) definiowane jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> <li>Odpowiedź obiektywna (<i>overall response rate</i>) oceniana przez IRC oraz lokalnie, definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR, CRi, nPR lub PR na leczenie w przebiegu badania</li> <li>Czas trwania odpowiedzi (<i>duration of response</i>) oceniana przez IRC oraz lokalnie, definiowana jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na wcześniejszą progresję choroby (oceniany przez badaczy lub IRC według kryteriów IWCLL) lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowany przez lokalnych badaczy</li> <li>Czas do następnego leczenia CLL (TTNT, <i>time to next CLL treatment</i>) definiowanej jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akalabrutynib (AKA)</li> </ul>		

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)

**Akalabrutynib** podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- Idelalizyb + Rytuksymab (**IDEL+RTX**)

**Idelalizyb** podawany doustnie 150 mg dwa razy dziennie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności w połączeniu z **rytuksymabem** (375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg / m<sup>2</sup> co 2 tygodnie przez cztery dawki i następnie co 4 tygodnie dla trzech dawek, co daje łącznie osiem wlewoń).

- Bendamustyna + rytuksymab (**BEN + RTX**)

**Bendamustyna** podawana dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w połączeniu z **rytuksymabem** (375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w 1 dniu cyklu 2 do 6).

W badaniu dopuszczalne były modyfikacje prowadzonych terapii (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego zmiany leczenia nie były dozwolone).

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek &gt;18 lat</li> <li>▪ Status ECOG 0-2</li> <li>▪ Diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) na podstawie określonych kryteriów (<i>Hallek 2018</i>):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonalne komórki B (ograniczone do łańcucha lekkiego kappa i lambda) poddanych klonalnej koeskspresji <math>\geq 1</math> markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5;</li> <li>• Prolimfocyty <math>\leq 55\%</math> limfocytów we krwi</li> <li>• Obecność <math>\geq 5 \times 10^9</math> limfocytów B/l (5000/<math>\mu</math>l) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy)</li> </ul> </li> <li>▪ Udokumentowana obecność genu CD20</li> <li>▪ Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> kryteriów IWCLL:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina <math>&lt; 10</math>g/dl) i/lub trombocytopenii (płytki krwi <math>&lt; 100000</math>/<math>\mu</math>l)</li> <li>• Masywne (tj. <math>\geq 6</math> cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony</li> <li>• Masywne węzły chłonne (tj. <math>\geq 10</math> cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia</li> <li>• Postępująca limfocytoza ze wzrostem <math>&gt; 50\%</math> w okresie 2 miesięcy lub LDT <math>&lt; 6</math> miesięcy. LDT można uzyskać przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi <math>&lt; 30 \times 10^9</math>/l (30000/<math>\mu</math>l) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazanania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) należy wykluczyć</li> <li>• Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia, słabo reagująca na terapię standardową</li> <li>• <math>\geq 1</math> z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nieplanowana utrata masy ciała <math>\geq 10\%</math> w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu</li> <li>– Znaczne zmęczenie (status ECOG 2; niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)</li> <li>– Gorączka <math>&gt; 100,5^\circ\text{F}</math> lub <math>38,0^\circ\text{C}</math> przez <math>\geq 2</math> tygodnie przed skryningiem bez śladów infekcji</li> <li>– Zimne poty przez ponad miesiąc przed badaniem przesiewowym bez oznak infekcji</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Spełnienie warunków wynikających z badań laboratoryjnych           <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,75 \times 10^9</math>/l) lub <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,50 \times 10^9</math>/l) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną</li> <li>• Liczba płytek krwi <math>\geq 50000</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>50 \times 10^9</math>/l) lub <math>\geq 30000</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>30 \times 10^9</math>/l) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów</li> </ul> </li> </ul>

**ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)**

wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić  $\geq 75000$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $75 \times 10^9/\text{l}$ )

- AST i ALT (próby wątrobowe) w surowicy  $\leq 2,0 \times \text{GGN}$
  - Bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
  - Szacunkowy klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min, obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta  $[(140 - \text{Age}) \times \text{masa ciała (kg)}] / (72 \times \text{kreatynina mg/dl})$ ; u kobiet pomnożyć przez 0,85]
  - $\geq 1$  terapia ogólnoustrojowa na CLL (sterydy jednoskładnikowe lub radioterapia miejscowa nie są uważane za wcześniejszą linię terapii). W przypadku pojedynczego produktu anty-CD20 wymagano podania  $\geq 2$  dawek
  - Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu, 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy
  - Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny w zależności od tego, który okres jest dłuższy
  - Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie badania i przez 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu
  - Stan zdrowia umożliwiający udział i spełnienie wszystkich wymogów badania
  - Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych
- 
- Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka
  - Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie lub
  - Niekontrolowane AIHA lub itp., definiowane jako wtórne zmniejszanie się hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku reakcji autoimmunologicznej w czasie skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów ( $>20$  mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)
  - Wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BLC-2 (np. wenetoklaks/ABT-199) lub inhibitor BCR (np. BTK inhibitor lub inhibitory PI3K); wcześniejsze stosowanie bendamustyny jest dozwolone wg decyzji badacza (w ramieniu bendamustyny z rytuksymabem); Dopuszcza się ponowne leczenie bendamustyną, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała  $>24$  miesiące
  - Stosowanie chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku na 30 dni przed pierwszą dawką leku
  - Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej  $>20$  mg dziennie prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak sterydy wziewny w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub kontrastu (wykluczano pacjentów wymagających podawania  $>20$  mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)
  - Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną
  - Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wywiadzie lub autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub leczenie z powodu GVHD
  - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (całkowite wyleczenie po dużym zabiegu chirurgicznym przed pierwszą dawką badanego leku)
  - Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących:
    - Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego
    - Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomacyjny rak skóry

**Kryteria  
wykluczenia**

**ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)**

- Odpowiednio leczony rak *in situ* bez obecnych objawów choroby
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (*New York Heart Association*) lub QTc >480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: QT / RR0,33) podczas skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu
- Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka
- Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku
- Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie
- Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV)
- Czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C:
  - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B
  - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C
- Trwające, polekowe uszkodzenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobową spowodowana kamicią żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne
- Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie
- Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie, w tym anafilaksja i toksyczna martwica naskórka
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku
- Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A
- Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol,esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy
- Ciąża lub karmienie piersią
- Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym
- Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczniowego) >2,0×GGN (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne)
- Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG, n (%)	Niezmutowany gen IGHV, n/N (%)	Delecja 17p, n/N (%)	Mutacja TP53, n/N (%)
AKA, N = 155	68 (32-89)	108 (70)	0	58 (37)	118/154 (77)	28/155 (18)
			1	78 (50)		

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)

			2	19 (12)			
IDEL+RTX/BEN + RTX (terapia wybrana przez badaczy), N=1 55	67 (34-90)	100 (65)	0	55 (35)	125/153 (82)	21/154 (14)	34/153 (22)
			1	79 (51)			
			2	21 (14)			
Wyjściowe różnice między grupami	Według autorów charakterystyki kliniczne i demograficzne była zbalansowana między grupami						
Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja, n	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie daty odciążenia danych, n (%)		
AKA		155	154 (99,3)	30 (19,4)	124 (80)		
IC (terapia wybrana przez badaczy)	398	155	153 (98,7)	87 (56,1)	38 (24,5)		
Ogółem		310	307	117	209		

### Wyniki

#### Analiza skuteczności

- PFS:

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca						
AKA vs B+R						
PFS	ocena IRC	155	NO	36	16,9 (95% CI: 11,6; NO)	0,36 (0,19; 0,69); p < 0,0001
AKA vs IDEL+R						
PFS	ocena IRC	155	NO	119	15,8 (95% CI: 13,9; 17,1)	0,29 (0,18; 0,46) <sup>^</sup> ; p < 0,0001
AKA vs IC						
PFS	ocena IRC	155	NO	155	16,5 (95% CI: 14,0; 17,1)	0,31 (0,20; 0,49); p < 0,0001
	ocena badaczy	155	NO (95% CI: NO; NO)	155	16,2 (95% CI: 14,0; NO)	0,28 (0,18; 0,45); p < 0,0001

**ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)**

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca						
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	16,8 (bd.)	<b>0,27 (bd.); p &lt; 0,0001</b>

^ w publikacji do badania ASCEND podano, że 95% CI wynosi: (18,0; 0,46) – biorąc pod uwagę wartość HR, dolna granica przedziału ufności jest podana błędnie – w doniesienia konferencyjnym podano, że przedział ten powinien wynosić (0,18; 0,46); NO nie osiągnięto

- OS, AKA vs IC: HR = 0,84 (95% CI: 0,42; 1,66), p = 0,61; 12-miesięczne OS wyniosło 94% (95% CI: 89%; 97%) dla monoterapii akalabrutynibem i 91% (95% CI: 85%; 94%) dla grupy terapii wybranej przez badacza. Z kolei dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące 18-miesięczny OS wyniósł 88% w obu grupach
- Odpowiedź na leczenie:

	Punkt końcowy	AKA n/N (%)	IC n/N (%)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca					
ORR	ocena IRC	126/155 (81%; 95% CI: 74%; 87%)	117/155 (75%; 95% CI: 68%; 82%)	1,08 (0,96; 1,21) p = 0,2155, p = 0,22^	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2131
	ocena badaczy	122/155 (79%; 95% CI: 72%; 85%)	129/155 (83%; 95% CI: 77%; 88%)	0,95 (0,85; 1,05) p = 0,3120, p = 0,34^	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,3104
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą#		136* (88%; 95% CI: 82%; 93%)	119* (77%; 95% CI: 70%; 83%#)	<b>1,14 (1,03; 1,27) p = 0,0124, p = 0,01#</b>	<b>0,11 (0,03; 0,19) NNT = 10 (6; 40) p = 0,0107</b>
	CR (IRC)	0/155 (0%)	2/155 (1%)	0,20 (0,01; 4,13) p = 0,2976	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2419
	PR (IRC)	126/155 (81%)	115/155 (74%)	1,10 (0,97; 1,23) p = 0,1347	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1317
	PR z limfocytozą (IRC)	11/155 (7%)	3/155 (2%)	<b>3,67 (1,04; 12,89) p = 0,0428</b>	<b>0,05 (0,01; 0,10) NNT = 20 (11; 175) p = 0,0274</b>
	Choroba stabilna (IRC)	9/155 (6%)	12/155 (8%)	0,75 (0,33; 1,73) p = 0,4996	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4974
	Progresja choroby (IRC)	2/155 (1%)	1/155 (1%)	2,00 (0,18; 21,83) p = 0,5698	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5616
	bd.	7/155 (5%)	22/155 (14%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące^^					

**ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)**

ORR**	124*/155 (80%)	130*/155 (84%)	0,95 (0,86; 1,06) p = 0,3764	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3751
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą**	143*/155 (92%)	136*/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* nie określono czy jest to ocena IRC czy ocena badaczy;

# dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ dane z publikacji *Ghia 2020*;

^^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*.

- Czas trwania odpowiedzi: HR = 0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), p < 0,0001
- Czas do następnego leczenia: HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58)
- Trwała poprawa hematologiczna: utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 67%, a w grupie IC 64%, ale różnice te były nieistotne. Poprawa w stężeniu hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 80% vs 87%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombotopenią odpowiednio 78% vs 78% – w obu przypadkach różnice także nie były znamienne

**Analiza bezpieczeństwa**

- Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych:

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
Ogółem (1-4 stopień nasilenia) TEAEs	138 (89,6%)	26 (74,3%)	112 (94,9%)	1,21 (0,99; 1,48) p = 0,0691	<b>0,15 (0,00; 0,31)</b> p = <b>0,0490</b>	0,94 (0,88; 1,01) p = 0,0978	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0957
Ogółem (1-5 stopień nasilenia) TEAEs	144 (94%)	28 (80%)	117 (99%)	1,17 (0,99; 1,39) p = 0,0734	0,14 (0,00; 0,27) p = 0,0553	<b>0,94 (0,90; 0,99)</b> p = <b>0,0104</b>	<b>-0,06 (-0,10; -0,01)</b> NNT = 18 (11; 71) p = 0,0089
Ciężkie AEs	44 (29%)	9 (26%)	66 (56%)	1,11 (0,60; 2,06) p = 0,7374	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7287	<b>0,51 (0,38; 0,69)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,27 (-0,39; -0,16)</b> NNT = 4 (3; 7) p < <b>0,0001</b>
AEs prowadzące do zgonu <sup>^</sup>	6 (4%)	2 (6%)	5 (4%)	0,68 (0,14; 3,24) p = 0,6299	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6667	0,92 (0,29; 2,94) p = 0,8874	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8880
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
Ogółem TEAEs	70 (45,5%)	15 (42,9%)	101 (85,6%)	1,06 (0,70; 1,61) p = 0,7836	0,03 (-0,16; 0,21) p = 0,7795	<b>0,53 (0,44; 0,64)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,40 (-0,50; -0,30)</b> NNT = 3 (2; 4) p < <b>0,0001</b>
Ciężkie AEs	41 (27%)	9 (26%)	60 (51%)	1,04 (0,56; 1,93) p = 0,9127	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117	<b>0,51 (0,38; 0,71)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>-0,25 (-0,37; -0,14)</b>



ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)

NNT = 4 (3; 8)  
p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w suplemencie do publikacji podano inne wyniki, tj. odpowiednio 8 (5%), 4 (11%) i 9 (8%), ale różnice między grupami także nie były istotne dla tych danych – AKA vs B+R RR = 0,45 (95% CI: 0,14; 1,43), p = 0,1763 i AKA vs IDEL+R = 0,68 (0,27; 1,71), p = 0,4141.

- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia:

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Prowadzące do zakończenia leczenia	16 (10%)	BEN: 4 (11%) RTX: 6 (17%)	IDEL: 59 (50%) RTX: 15 (13%)	-	-	-	-
	17 (11%)	bd.	56 (47%)	-	-	0,23 (0,14; 0,38) p < 0,0001	-0,36 (-0,47; -0,26) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące</b>							
Prowadzące do zakończenia leczenia	* (16%)	* (17%)	* (56%)				

- AEs prowadzące do redukcji dawki (AKA vs B+R vs IDEL+R): 5 (3%) vs 6 (17% dla B) vs 28 (24% dla IDEL)
- TEAEs o znaczeniu klinicznym:

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Bez względu na stopień nasilenia</b>							
<b>Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca</b>							
Ogółem	127 (82%)	26 (74%)	113 (96%)	1,11 (0,90; 1,37) p = 0,3250	0,08 (-0,07; 0,24) p = 0,3063	0,86 (0,79; 0,93) p = 0,0004	-0,13 (-0,20; -0,06) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
Zdarzenia sercowe	29 (13%)	3 (9%)	9 (8%)	2,20 (0,71; 6,81) p = 0,1724	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0711	2,47 (1,22; 5,01) p = 0,0124	0,11 (0,03; 0,19) NNH = 9 (6; 30) p = 0,0050
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	4 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	1,53 (0,47; 4,97) p = 0,4768	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4602

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)

Krwawienie	40 (26%)	2 (6%)	9 (8%)	<b>4,55 (1,15; 17,92)</b> p = 0,0305	<b>0,20 (0,10; 0,31)</b> NNH = 5 (4; 11) p = 0,0001	<b>3,41 (1,72; 6,74)</b> p = 0,0004	<b>0,18 (0,10; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Poważne krwawienie <sup>^</sup>	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,77 (0,16; 3,73) p = 0,7415	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7450
Hepatotoksyczność <sup>^^</sup>	7 (5%)	3 (9%)	33 (28%)	0,53 (0,14; 1,95) p = 0,3396	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4226	<b>0,16 (0,07; 0,35)</b> p < 0,0001	<b>-0,23 (-0,32; -0,15)</b> NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Nadciśnienie	5 (3%)	0 (0%)	5 (4%)	2,55 (0,14; 45,16) p = 0,5221	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1855	0,77 (0,23; 2,59) p = 0,6678	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6722
Zakażenia	87 (57%)	17 (49%)	77 (65%)	1,16 (0,81; 1,68) p = 0,4210	0,08 (-0,10; 0,26) p = 0,3966	0,87 (0,72; 1,05) p = 0,1394	-0,09 (-0,20; 0,03) p = 0,1396
Wtórne nowotwory złośliwe*** skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry <sup>#</sup>	10 (6%)	1 (3%)	3 (3%)	2,27 (0,30; 17,18) p = 0,4263	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2913	2,55 (0,72; 9,07) p = 0,1471	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1080
<b>Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące**</b>							
Migotanie przedsionków	9* (6%)	5* (3%)		1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870		0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780	
Poważne krwawienie	5* (3%)	5* (3%)		0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916		0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916	
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry	8* (5%)	3* (2%)		2,65 (0,72; 9,80) p = 0,1443		0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1254	
<b>≥ 3 stopień nasilenia</b>							
Ogółem	64 (42%)	17 (49%)	95 (81%)	0,86 (0,58; 1,26) p = 0,4320	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4525	<b>0,52 (0,42; 0,64)</b> p < 0,0001	<b>-0,39 (-0,50; -0,28)</b> NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*)

Zdarzenia sercowe	5 (3%)	3 (9%)	4 (3%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814	0,96 (0,26; 3,49) p = 0,9479	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9480
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165
Krwawienie	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Poważne krwawienie <sup>^</sup>	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Hepatotoksyczność <sup>^^</sup>	3 (2%)	2 (6%)	26 (22%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558	<b>0,09 (0,03; 0,29)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,20 (-0,28; -0,12)</b> <b>NNT = 5 (4; 9)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Nadciśnienie	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942	2,30 (0,24; 21,82) p = 0,4685	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4309
Zakażenia	23 (15%)	4 (11%)	33 (28%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652	<b>0,53 (0,33; 0,86)</b> <b>p = 0,0097</b>	<b>-0,13 (-0,23; -0,03)</b> <b>NNT = 8 (5; 32)</b> <b>p = 0,0096</b>
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry <sup>#</sup>	5 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018	8,45 (0,47; 151,23) p = 0,1472	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> <b>p = 0,0424</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC;

\*\*\* wtórne nowotwory złośliwe wystąpiły u 21/154 (14%) pacjentów z grupy AKA i 7/153 (5%) pacjentów z grupy IC, różnice były znamienne: RR = 2,98 (95% CI: 1,31; 6,81), p = 0,0095, NNH = 12 (95% CI: 7; 37);

# dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

<sup>^</sup> definiowane jako jakiegokolwiek poważne krwawienie lub krwawienie w  $\geq 3$  stopniu nasilenia lub krwawienie do OUN dowolnego nasilenia; w grupie AKA zdarzeniami były krwotok z przewodu pokarmowego (n = 2) i plamica małopłytkowa (n = 1), w grupie IDEL+R krwotok z przewodu pokarmowego, immunologiczna plamica małopłytkowa i krwiomocz (po 1 pacjencie), a dla grupy B+R niedokrwiistość krwotoczna i krwotok z guza (obie u 1 pacjenta);

<sup>^^</sup> definiowana jako wybrana grupa zdarzeń wątrobowych, w tym niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość i inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, badania związane z wątrobą, nieprawidłowości oraz niezakaźne zapalenie wątroby.

## Uwagi

- randomizacji w stosunku 1:1 poddano 310 chorych (155 w grupie leczonej akalabrutynibem i 155 leczonej terapią IC)
- populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 307 chorych, 154 vs 153, odpowiednio AKA vs IC)

## 16.17.2 ELEVATE-RR

Tabela 331. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ELEVATE-RR*.

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: <i>Hillmen 2021, Byrd 2021; NCT02477696</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane badanie, III fazy, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	132 ośrodki w 15 krajach	Sponsor	Acerta Pharma BV
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji 40,9 (zakres: 0,0-59,1) miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	bd.		
Analiza statystyczna	Ocena <i>non-inferiority</i> w zakresie głównego punktu końcowego (PFS) przeprowadzana po zakończeniu włączania do badania i osiągnięciu około 250 zdarzeń. W ocenie zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa, z stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. $\geq 4$ ). Za granicę istotności przyjęto wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym HR < 1,429.		
	Ocena <i>superiority</i> dodatkowych punktów końcowych następowała w kolejności hierarchicznej – w przypadku braku spełnienia kryterium <i>superiority</i> dla pkt końcowego zaprzestawano oceny kolejnych. W ocenie częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków, zakażeń $\geq 3$ stopnia i transformacji Richtera zastosowano test dwustronny Cochran-Mantel-Haenszel z poziomem istotności $p = 0,05$ , z stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. $\geq 4$ ). W ocenie przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meier i stratyfikowany test log-rank.		
Punkty końcowe	<b>Główne punkty końcowe</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC.</li> </ul>		
Punkty końcowe	<b>Dodatkowe punkty końcowe:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia;</li> <li>Częstość występowania zakażeń wymagających leczenia <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia;</li> <li>Częstość występowania transformacji Richtera;</li> <li>Przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
AKA:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akalabrutynib podawany doustnie (100 mg, 2 <math>\times</math> dzień)</li> </ul>		
IBR:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ibrutinib podawany doustnie (420 mg, 1 <math>\times</math> dzień)</li> </ul>		
Leczenie w obu ramionach kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>Zdiagnozowana CLL;</li> <li>Obecność <math>\geq 1</math> z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne;</li> </ul> </li> </ul>		

**ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: Hillmen 2021, Byrd 2021; NCT02477696)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> z kryteriów iwCLL 2008 dot. rozpoczęcia leczenia;</li> <li>▪ Otrzymanie <math>\geq 1</math> wcześniejszej terapii CLL;</li> <li>▪ Spełnienie następujących warunków dot. parametrów laboratoryjnych:           <ul style="list-style-type: none"> <li>o ANC <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l lub <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i niezależne od podawania czynnika wzrostu na 7 dni przed oceną.</li> <li>o Liczba płytek krwi <math>\geq 30\ 000</math> komórek/<math>\mu</math>l bez wspomaganie transfuzją 7 dni przed oceną. Osoby z małopłytkowością zależną od transfuzji były wykluczone z badania.</li> <li>o AST/SGOT i ALT/SGPT w surowicy <math>\leq 3,0 \times</math> GGN.</li> <li>o Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN.</li> <li>o Klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN;</li> <li>▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera;</li> <li>▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa;</li> <li>▪ Wcześniejsza ekspozycja na ibrutynib lub inhibitor BCR lub inhibitor BCL-2;</li> <li>▪ Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałem skoniugowanym z radioterapią lub toksyną;</li> <li>▪ Wcześniejszy alogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep autologiczny;</li> <li>▪ Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>▪ Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka soczewicowatego, nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub innego nowotworu leczonego bez oznak aktywnej choroby <math>&gt; 3</math> lata przed skryningiem i o niskim ryzyku nawrotu;</li> <li>▪ Poważna choroba sercowo-naczyniowa w ciągu 6 miesięcy od skryningu;</li> <li>▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie;</li> <li>▪ Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie;</li> <li>▪ Podawanie lub konieczność podania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A.</li> </ul>

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]; (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG PS, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p, n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem <i>IGHV</i>	Liczba wcześniejszych linii leczenia	
						mediana (zakres)	n (%)
<b>AKA</b>	66 (41-89)	185 (69,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-1: 247 (92,2)</li> <li>▪ 2: 20 (7,5)</li> </ul>	121 (45,1)	220 (82,1)	2 (1-9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-3: 234 (87,3)</li> <li>▪ <math>\geq 4</math>: 33 (12,3)</li> </ul>
<b>IBR</b>	65 (28-88)	194 (73,2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0-1: 243 (91,7)</li> <li>▪ 2: 22 (8,3)</li> </ul>	120 (45,3)	237 (89,4)	2 (1-12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1-3: 237 (89,4)</li> <li>▪ <math>\geq 4</math>: 28 (10,6)</li> </ul>

## ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: Hillmen 2021, Byrd 2021; NCT02477696)

## Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Zostali włączeni do pierwotnej analizy, n (%)	Zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa, n (%)	Utrata z obserwacji, ogółem, n (%)
AKA	533	268 (100)	268 (100)	265 (98,9) <sup>1</sup>	141 (52,6)
IBR		265 (100)	265 (100)	264 (99,6) <sup>1</sup>	155 (58,5)

1 – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie, w tym n=1 chory przydzielony do grupy IBR, ale był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA.

## Wyniki

**Skuteczność kliniczna:**

Populacja ogółem, AKA vs IBR (N=268 vs. N=265)

- PFS: 143 (53,4%) vs. 136 (51,3%), mediana: 38,4 (95% CI: 33,0; 38,6) vs. 38,4 (95% CI: 33,0; 41,6), HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27) – spełniono kryterium *non-inferiority*;
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia: 25/266 (9,4%) vs. 42/263 (16,0%), różnica = -6,6% (95% CI: -12,2; -0,9), p = 0,02; 0,366 vs. 0,721 zdarzeń/100 osobo-miesiący;
- Czas do wystąpienia migotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, mediana (zakres) [miesiące]: 28,8 (0,4-52,0) vs. 16,0 (0,5-48,3);
- Migotanie/trzepotanie przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia prowadzące do zakończenia leczenia: 0/25 (0,0%) vs. 7/42 (16,7%);
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie: 15/243 (6,2%) vs. 37/249 (14,9%);
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu  $\geq 3$  stopnia: 13/266 (4,9%) vs. 10/263 (3,8%);
- Częstość występowania zakażeń o nasileniu  $\geq 3$  stopnia: 82/268 (30,8%) vs. 79/265 (30,0%), p = 0,8777;
- Częstość występowania transformacji Richtera: 10/268 (3,8%) vs. 13/265 (4,9%);
- OS: 63/268 (23,5%) vs. 73/265 (27,5%), mediana [miesiące]: NO vs NO, HR = 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15);

## Inne analizy PFS w podgrupach

- Wiek < 65 lat: 77/124 vs. 66/122; HR = 1,09 (95% CI: 0,79; 1,52)
- Wiek  $\geq 65$  lat: 66/144 vs. 70/143; HR = 0,91 (95% CI: 0,65; 1,27)
- Płeć – mężczyźni: 105/185 vs. 101/194; HR = 1,06 (95% CI: 0,81; 1,40)
- Płeć – kobiety: 38/83 vs. 35/71; HR = 0,8 (95% CI: 0,56; 1,40)
- Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG 0 lub 1: 128/248 vs. 119/244; HR: 1,03 (95% CI: 0,80; 1,33)
- Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG 2: 15/20 vs. 17/21; HR = 0,64 (95% CI: 0,32; 1,29)
- Masywna zmiana nowotworowa [cm] < 5: 66/138 vs. 66/127; HR = 0,79 (95% CI: 0,56; 1,11)
- Masywna zmiana nowotworowa [cm]  $\geq 5$ : 77/128 vs. 70/136; HR = 1,25 (95% CI: 0,90; 1,74)

**ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: Hillmen 2021, Byrd 2021; NCT02477696)**

- Liczba wcześniejszych terapii 1-3: 122/239 vs. 117/238; HR = 0,99 (95% CI: 0,77; 1,27)
- Liczba wcześniejszych terapii  $\geq 4$ : 21/29 vs. 19/27; HR = 1,07 (95% CI: 0,57; 2,02)

- Del11q – tak: 85/167 vs. 79/175; HR = 1,08 (95% CI: 0,80; 1,47)
- Del11q – nie: 58/100 vs. 57/90; HR = 0,86 (95% CI: 0,59; 1,24)
- Złożony kariotyp – tak: 74/124 vs. 66/125; HR = 1,04 (95% CI: 0,74; 1,44)
- Złożony kariotyp – nie: 52/116 vs. 56/116; HR = 0,92 (95% CI: 0,63; 1,35)

**Bezpieczeństwo:**

Populacja ogółem, AKA vs IBR (N=266 vs. N=263)

- Jakiegokolwiek AEs: 260 (97,7%) vs. 256 (97,3%);
- AEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia: 183 (68,8%) vs. 197 (74,9%);
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 39 (14,7%) vs. 56 (21,3%);
- SAEs: 143 (53,8%) vs. 154 (58,6%);
- Zgon z powodu AEs (w tym zgony w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki; nie uwzględnia zgonów po rozpoczęciu kolejnego leczenia przeciwnowotworowego): 17 (6,4%) vs. 25 (9,5%);
- Najczęstsze AEs (występujące u  $\geq 15\%$  chorych z obu ramion):

AEs:	Jakiegokolwiek nasilenie, n (%)		O nasileniu $\geq 3$ stopnia, n (%)	
	AKA (N=266)	IBR (N=263)	AKA (N=266)	IBR (N=263)
biegunka	92 (34,6)	121 (46,0), p<0,05	3 (1,1)	13 (4,9), p<0,05
ból głowy	92 (34,6), p<0,05	53 (20,2)	4 (1,5), p<0,05	0 (0,0)
kaszel	77 (28,9), p<0,05	56 (21,3)	2 (0,8)	1 (0,4)
infekcje dróg moczowych	71 (26,7)	65 (24,7)	5 (1,9)	1 (0,4)
neutropenia	56 (21,1)	65 (24,7)	52 (19,5)	60 (22,8)
gorączka	62 (23,3)	50 (19,0)	8 (3,0)	2 (0,8)
ból stawów	42 (15,8)	60 (22,8), p<0,05	0 (0,0)	2 (0,8)
nadciśnienie tętnicze	23 (8,6)	60 (22,8), p<0,05	11 (4,1)	23 (8,7), p<0,05
niedokrwistość	58 (21,8)	49 (18,6)	31 (11,7)	34 (12,9)
zmęczenie	54 (20,3)	44 (16,7)	9 (3,4), p<0,05	0 (0,0)
nudności	47 (17,7)	49 (18,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
urazy	31 (11,7)	48 (18,3), p<0,05	0 (0,0)	1 (0,4)
zapalenie płuc	47 (17,7)	43 (16,3)	28 (10,5)	23 (8,7)
migotanie przedsionków	24 (9,0)	41 (15,6), p<0,05	12 (4,5)	9 (3,4)
trombocytopenia	40 (15,0)	35 (13,3)	26 (9,8)	18 (6,8)

- AEs  $\geq 5$  stopnia odnotowano u AKA n=5 (1,9%) (n=1 gorączka, n=4 zapalenie płuc) vs. IBR n=4 (1,5%) (n=1 infekcje górnych dróg oddechowych, n=3 zapalenie płuc);
- Wartość p na podstawie testu dokładnego Bernards'a, bez korekty krotności.

- AEs o znaczeniu klinicznym:

## ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: Hillmen 2021, Byrd 2021; NCT02477696)

AEs:	Jakiegokolwiek nasilenie, n (%)		O nasileniu $\geq 3$ stopnia, n (%)	
	AKA (N=266)	IBR (N=263)	AKA (N=266)	IBR (N=263)
zdarzenia sercowe	64 (24,1)	79 (30,0)	23 (8,6)	25 (9,5)
▪ migotanie przedsionków <sup>1</sup>	25 (9,4)	42 (16,0), p<0,05	13 (4,9)	10 (3,8)
▪ komorowe zaburzenia rytmu <sup>2</sup>	0 (0,0)	3 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,4)
krwotoki	101 (38,0)	135 (51,3), p<0,05	10 (3,8)	12 (4,6)
▪ poważne krwotoki <sup>3</sup>	12 (4,5)	14 (5,3)	10 (3,8)	12 (4,6)
nadciśnienie tętnicze <sup>4</sup>	25 (9,4)	61 (23,2), p<0,05	11 (4,1)	24 (9,1), p<0,05
zakażenia <sup>5</sup>	208 (78,2)	214 (81,4)	82 (30,8)	79 (30,0)
choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	7 (2,6)	17 (6,5), p<0,05	1 (0,4)	2 (0,8)
inny nowotwór pierwotny z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	24 (9,0)	20 (7,6)	16 (6,0)	14 (5,3)

1 – obejmuje migotanie i trzepotanie przedsionków; 2 – obejmuje zaburzenia typu *torsade de pointes*, komorowe zaburzenia rytmu, dodatkowe skurcze komorowe, migotanie komór, trzepotanie komór, tachyarytmię komorową i częstoskurcz komorowy; 3 – zdefiniowane jako jakiegokolwiek zdarzenie krwotoczne, które było poważne (*serious*), o stopniu nasilenia  $\geq 3$  lub krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (dowolny stopień nasilenia); 4 – obejmuje nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi i podwyższone skurczowe ciśnienie krwi; 5 – najczęstszymi zakażeniami stopnia  $\geq 3$  były zapalenie płuc (AKA vs. IBR: 10,5% vs. 8,7%), posocznica (odpowiednio 1,5% vs. 2,7%) i infekcje dróg moczowych (1,1% vs. 2,3%);

▪ Wartość p na podstawie testu dwustronnego, bez korekty krotności.

▪ AEs o znaczeniu klinicznym – skumulowana częstość występowania, AKA vs. IBR:

- migotanie/trzepotanie przedsionków: HR = 0,52 (95% CI: 0,32; 0,86);
- nadciśnienie tętnicze: HR = 0,34 (95% CI: 0,21; 0,54);
- krwotoki: HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,82);
- biegunka: HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,80);
- ból stawów: 0,61 (95% CI: 0,41; 0,90).

#### Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1;
- Stratyfikacja w czasie randomizacji z uwagi na: status del17p, ECOG (2 vs.  $\leq 1$ ), liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs.  $\geq 4$ );
- Przyczyny przerwania leczenia, AKA vs. IBR (N=268 vs. N=265): progresja choroby 82 (30,6%) vs. 68 (25,7%), AEs 40 (14,9%) vs. 59 (22,3%), wycofanie zgody na udział 7 (2,6%) vs. 7 (2,6%), zgon 5 (1,9%) vs. 6 (2,3%), decyzja badacza 5 (1,9%) vs. 5 (1,9%), inne 2 (0,7%) vs. 10 (3,8%) (AKA: zmiana miejsca zamieszkania [n=1], rozpoczęcie leczenia IBR z jednoczesnym pozostaniem w obserwacji [n=1]; IBR: brak *compliance* [n=2], wycofanie zgody na udział [n=1], odmowa leczenia [n=1], zmiana miejsca zamieszkania [n=2], decyzja monitora medycznego [n=2], przedwczesne zakończenie z uwagi na rozwój kolejnego nowotworu [n=1], progresja choroby w ocenie IRC i monitora medycznego/sponsora, niepotwierdzona przez badacza skutkująca kontynuacją leczenia poza badaniem i pozostaniem w obserwacji [n=1]);
- Czas ekspozycji na leczenie, mediana (zakres) [miesiące]: 38,3 (0,3-55,9) vs. 35,5 (0,2-57,7);
- Hillmen 2021 – data odciążenia danych: 14 września 2020 r.



---

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (doniesienia konferencyjne: *Hillmen 2021, Byrd 2021*; NCT02477696)

- Dodatkowe informacje odnośnie metodyki badania oraz kryteriów włączenia/wykluczenia zaczerpnięto ze strony *clinicaltrials.gov*
-

## 16.17.3 ELEVATE-TN

Tabela 332. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ELEVATE-TN.

ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja <i>Sharman 2020</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Sharman 2019, Sharman 2021, Sharman 2021a</i> i <i>Walker 2021</i> , a także document <i>EPAR 2020</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wielośrodkowe, badanie kliniczne 3 fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	142 ośrodki w 18 krajach (w tym 9 w Polsce)	Sponsor	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca
Okres obserwacji	46,9 miesiąca (zakres: 0,0- 59,4) w momencie odciążenia danych w dniu 11 września 2020 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Wymaganą liczebność próby w badaniu obliczono przy założeniu hazardu względnego PFS wg oceny niezależnej komisji IRC równego 0,60 dla grup pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną AKA+OBI względem OBI+CHB. Przyjmując wykładniczy rozkład czasu występowania zdarzeń PFS oszacowano, że wystąpienie 167 zdarzeń zapewni moc statystyczną na poziomie 90% przy założeniu istotności wynoszącej $\alpha = 0,05$ z wykorzystaniem dwustronnego testu log-rank.		
Analiza statystyczna	Zaplanowano też przeprowadzenie analizy <i>interim</i> po wystąpieniu 111 zdarzeń PFS (ocena niezależnej komisji IRC) lub po upływie 24 miesięcy od momentu randomizacji (analiza czasowa). Liczba zaplanowanych zdarzeń warunkujących przeprowadzenie analizy <i>interim</i> stanowiła 67% planowanej w analizie głównej liczby zdarzeń. Wszystkie analizy <i>interim</i> zostały przeprowadzone testami dwustronnymi. W celu oszacowania kryteriów warunkujących wcześniejsze zakończenie badania wykorzystano funkcję rozkładu wartości alfa Lan DeMetsa opartą na granicach O'Brien-Fleminga (z ang. <i>The Lan-DeMets alpha-spending function based on the O'Brien-Fleming boundaries</i> ). Ocena wyższości terapii skojarzonej AKA+OBI nad terapią OBI+CHB dla analizy <i>interim</i> i końcowej została przeprowadzona odpowiednio na poziomach istotności wynoszących $\alpha_1 = 0,012$ i $\alpha_2 = 0,046$ . Natomiast dla analizy <i>interim</i> – jako kryterium wcześniejszego zakończenia badania z powodu braku skuteczności został przyjęty poziom istotności statystycznej $p = 0,396$ . Do analizy różnic w punktach końcowych określanych przez czas do zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i> ) użyto metody Kaplana-Meiera. Wartości hazardów względnych obliczono przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, z wykorzystaniem czynników stratyfikacji takich samych jak w przypadku randomizacji, natomiast istotność pomiędzy grupami analizowano za pomocą dwustronnego testu log-rank. Należy też podkreślić, że dodatkowe punkty końcowe zostały przeanalizowane pod warunkiem osiągnięcia istotności w ocenie głównego punktu końcowego.		
Pierwszorzędowe punkty końcowe:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenionej wg kryteriów iwCLL 2008, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem z terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem</li> </ul>		
Punkty końcowe	<p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie niezależnej komisji (IRC), w porównaniu pomiędzy monoterapią akalabrutynibem, a terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem</li> <li>PFS oceniane przez badacza</li> <li>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>, definiowano jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku, obecnością guzków limfocytarnych w szpiku [z ang. <i>nodular partial response</i>] lub częściową odpowiedzią) w ocenie zarówno IRC, jak również lokalnych badaczy</li> <li>Czas do następnego leczenia (TTNT, z ang. <i>time to next treatment</i>), który zdefiniowany jako czas od losowego przydziału do wprowadzenia nieokreślonego protokołem leczenia przewlekłej białaczki</li> </ul>		

**ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019, Sharman 2021, Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)**

limfocytowej, pierwszej dawki monoterapii AKA w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo terapię skojarzoną OBI+CHB lub zgon pacjenta

- Eksploracyjne punkty końcowe, w tym odsetek chorych z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową, poprawa objawów związanych z chorobą, punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*; dane nie przedstawione w publikacji głównej), utrzymująca się poprawa hematologiczna oraz zużycie zasobów medycznych (dane nie przedstawione w publikacji głównej)
- Całkowite przeżycie zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny

#### Interwencja i komparatory<sup>^</sup>

- **AKA** – w monoterapii podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
- **OBI+CHB** – terapia skojarzona obinutuzumab + chlorambucyl. **OBI** podawany dożylnie w schemacie: w 1 dniu 1 cyklu w dawce 100 mg, w 2 dniu 900 mg, w 8 dniu 1000 mg oraz w 15 dniu w dawce 1000 mg, natomiast w cyklach 2-6 w 1 dniu w dawce 1000 mg. **CHB** podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg w dniu 1 i 15 każdego z cykli. **OBI** i **CHB** podawane były przez 6 cykli
- Terapie były podawane w 28-dniowych cyklach
- Dozwolone było przejście pacjentów z grupy **OBI+CHB** do grupy **AKA** w przypadku progresji choroby
- Dozwolone były modyfikacje **AKA** i **CHB** w celu ograniczenia zdarzeń niepożądanych

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Nieleczona, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL)
- Diagnostyka CD20 przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej następujące kryteria diagnostyczne:
  - Monoklonalne komórki B (ograniczone do łańcucha lekkiego kappa lub lambda) poddane klonalnej koekspresji  $\geq 1$  markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5
  - Prolimfocyty  $\leq 55\%$  limfocytów we krwi
  - Obecność  $\geq 5 \times 10^9$  limfocytów B/l ( $5000/\mu\text{l}$ ) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od diagnozy)
- Aktywna choroba spełniająca  $\geq 1$  kryteriów iwCLL:
  - Postępująca niewydolność szpiku, objawiające się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina  $< 10\text{g/dl}$ ) i/lub trombocytopenii (PLT  $< 100000/\mu\text{l}$ )
  - Masywne (tj.  $\geq 6$  cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
  - Masywne węzły chłonne (tj.  $\geq 10$  cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia
  - Postępująca limfocytoza ze wzrostem  $> 50\%$  w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. *lymphocyte doubling time*)  $< 6$  miesięcy. LDT obliczano przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi  $< 30 \times 10^9/\text{l}$  ( $30000/\mu\text{l}$ ) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) zostały wykluczone
  - Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię
  - $\geq 1$  z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta:
    - ✓ Niezamierzona utrata masy ciała  $\geq 10\%$  w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu

ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019, Sharman 2021, Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)

- ✓ Znaczne zmęczenie (stan sprawności ECOG 2, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)
  - ✓ Gorączka  $>100,5^{\circ}\text{F}$  lub  $38,0^{\circ}\text{C}$  przez  $\geq 2$  tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia
  - ✓ Nocne poty trwające  $>1$  miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia
  - Wiek  $> 65$  lat lub  $> 18$  i  $< 65$  lat, u których dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowane jako: 1) klirens kreatyniny 30-69 ml/min z użyciem wzoru Cockcroft-Gaulta i/lub 2) wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS
  - Wynik  $\leq 2$  w skali ECOG
  - Pacjenci z odpowiednią czynnością hematologiczną, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne:
    - ANC  $\geq 750$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $0,75 \times 10^9/\text{l}$ ) albo  $\geq 500$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $0,50 \times 10^9/\text{l}$ ) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną
    - Liczba PLT  $\geq 50000$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ) lub  $\geq 30000$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $30 \times 10^9/\text{l}$ ) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji
    - AST i ALT w surowicy  $\leq 3,0 \times \text{GGN}$
    - Bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
    - Szacunkowy CrCl  $\geq 30$  ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)
  - Stan zdrowia umożliwiający otrzymanie jakiegokolwiek leczenia ambulatoryjnego, diagnostyki laboratoryjnej oraz oceny radiologicznej
  - Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce skojarzonej terapii obinutuzumabu i chlorambucylu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy
  - Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później
  - Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie terapii i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później
  - Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych
- 
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona)
  - Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją
  - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
  - Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka
  - Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera podejrzanym w wywiadzie
  - Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów ( $>20$  mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)
  - Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej  $>20$  mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak steryd wziewny stosowany w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem

**Kryteria  
wykluczenia**

**ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019, Sharman 2021, Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)**

badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)

- Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących:
  - Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego
  - Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry
  - Odpowiednio leczony rak szyjki macicy *in situ* bez obecnych objawów choroby
- Znacząca choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakakolwiek choroba serca lub 4 wg NYHA lub QTc >480 ms podczas skryningu
- Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit
- Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylnie leczenie przeciwinfekcyjne
- Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie
- Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C:
  - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B
  - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenprokumonem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
- Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol)
- Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A
- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Ciąża lub karmienie piersią
- Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrazić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrazić badaniu
- Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG PS, n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem IGHV, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p13-1 i/lub zmutowanym genem TP53, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p13-1 i zmutowanym genem TP53, n (%)
---------------------------	----------------------------	------------------------	----------------	--	---	---

ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019*, *Sharman 2021*, *Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)

AKA (N=179)	70,0 (66,0;75,0)	111 (62,0%)	0-1: 165 (92,2%) 2: 14 (7,8%)	119 (66,5%)	23 (12,8%)	12 (6,7%)
OBI+CHB (N=177)	71,0 (67,0;76,0)	106 (59,9%)	0-1: 167 (94,4%) 2: 10 (5,6%)	116 (65,5%)	25 (14,1%)	12 (6,8%)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Nie otrzymali zaplanowanego leczenia, n (%)	Otrzymali leczenie i zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	Pacjenci pozostający w badaniu i otrzymujący leczenie po dacie odcięcia danych, n (%)
AKA	356	179	1 (0,6%) <sup>1</sup>	179 (100%) <sup>1</sup>	55 (30,7%)	124 (69,3%)
OBI+CHB		177	8 (4,5%)	169 (95,5%)	40 (22,6%)	0 <sup>^^</sup>

#### Wyniki<sup>^</sup>

#### Analiza skuteczności:

Populacja ogólna (ITT), AKA vs OBI+CHB (N = 179 vs N = 169):

- PFS:

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>			
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	NO (34,2; NDO) <sup>^</sup>	22,6 (20,2; 27,6)	<b>0,20 (0,13; 0,30), p &lt; 0,0001</b>
24-miesięczny PFS (95% CI)	87% (81%; 92%)	47% (39%; 55%)	
30-miesięczny PFS <sup>^^</sup>	82%	34%	
Mediana czasu do progresji lub zgonu <sup>@</sup> , n (IQR) [miesiące]	13,9 (5,7; 23,4) dla 26 pacjentów	16,4 (11,8; 21,0) dla 93 pacjentów	
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^^^</sup></b>			
Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	NO	27,8	<b>0,19 (0,13; 0,28), p &lt; 0,0001</b>
36-miesięczny PFS <sup>@@</sup>	84%	37%	
48-miesięczny PFS	78%	25%	

IQR – rozstęp międzykwartylowy, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

<sup>^</sup> w tekście publikacji wartość ta była opisana także jako mediana (zakres), ale na wykresie oznaczono ją jako 95% CI i to oznaczenie przyjęto za prawidłowe, zgodnie z innymi danymi przedstawionymi w publikacji;

<sup>^^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2019*;

<sup>^^^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

<sup>@</sup> oceniane u pacjentów po progresji choroby lub w przypadku zgonu: 26 chorych w grupie AKA i 93 w grupie OBI+CHB;

<sup>@@</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021a*.

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI); mediana PFS [miesiące]
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)</b>			







ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019*, *Sharman 2021*, *Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)

Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup>

Odpowiedź całkowita <sup>^^</sup>	20*/179 (11,2%)	23*/177 (13,0%)	0,86 (0,49; 1,51); p = 0,5985	-0,02 (-0,09; 0,05); p = 0,5980
Odpowiedź częściowa	145*/179 (81,0%)	124*/177 (69,5%)	<b>1,16 (1,03; 1,30);</b> p = 0,0173	<b>0,11 (0,02; 0,20);</b> NNT = 10 (6; 48); p = 0,0155
ORR	161*/179 (89,9%)	148*/177 (82,5%)	1,08 (0,99; 1,17); p = 0,0796; p = 0,035 <sup>^</sup>	0,06 (-0,01; 0,13); p = 0,0768
Choroba stabilna	4*/179 (2,2%)	16*/177 (9,0%)	<b>0,25 (0,08; 0,72);</b> p = 0,0109	<b>-0,07 (-0,12; -0,02);</b> NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050
Progresja choroby	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	RR = 0,99 (0,20; 4,83); p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9889
Bd.	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43); p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2282

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

<sup>^^</sup> w abstrakcie doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* podano, że odsetki chorych z odpowiedzią całkowitą oraz odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją szpiku wynosiły dla grupy AKA odpowiednio 10,6% i 0,6%, a dla grupy OBI+CHB odpowiednio 12,4% i 0,6% – obliczone dla tych wartości RB były nieistotne i wyniosły odpowiednio 0,85 (0,48; 1,52), p = 0,5922 i 0,99 (0,06; 15,69), p = 0,9936.

▪ OS:

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)			
Mediana OS (zakres) [miesiące]	NO (NDO, NDO)	NO (NDO, NDO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,1556
24-miesięczny OS (95% CI)	95% (90%; 97%)	92% (82%; 95%)	-
30-miesięczny OS*	94%	90%	-
Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.) <sup>^</sup>			
Mediana OS (zakres) [miesiące]	bd.	bd.	0,95 (0,52; 1,74), p = 0,9164
48-miesięczny OS	88%	88%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

\* dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2019*.

▪ Minimalna choroba resztkowa (MRD):

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia danych: 8 lutego 2019 r.)				
Brak minimalnej choroby resztkowej	1/14 (7%)	14/23 (61%)	RB = 0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285	-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p < 0,0001

**ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019, Sharman 2021, Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)**

Minimalna choroba resztkowa	8/14 (57%)	1/23 (4%)	RR = 13,14 (1,83; 94,23); p = 0,0104	0,53 (0,26; 0,80); NNH = 2 (2; 4); p = 0,0001
Brak danych	5/14 (36%)	8/23 (35%)	1,03 (0,42; 2,52); p = 0,9540	0,01 (-0,31; 0,33); p = 0,9542
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>				
Brak minimalnej choroby resztkowa	2/20 (10%)	2/23 (9%)	RB = 1,15 (0,18; 7,43); p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19); p = 0,8837
Minimalna choroba resztkowa	10/20 (50%)	9/23 (39%)	RR = 1,28 (0,65; 2,50); p = 0,4748	0,11 (-0,19; 0,41); p = 0,4722
Brak danych	8/20 (40%)	12/23 (52%)	0,77 (0,39; 1,49); p = 0,4330	-0,12 (-0,42; 0,17); p = 0,4206

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021*.

- Poprawa hematologiczna: utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 90%, a w grupie OBI+CHB 50%. Taka sama poprawa w stężenie hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 65% vs 49%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią odpowiednio 88% vs 50%
- TTNT: 11 (6%) pacjentów z grupy AKA i 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB wymagało wdrożenia kolejnego leczenia w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup. Zastosowanie akalabrutynibu powoduje opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnego leczenia w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40), p < 0,0001
- PROs: W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) u wszystkich pacjentów, z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS ≤ 34). Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło 449 chorych, a GHS 450 pacjentów. Ciężkie zmęczenie występowało u 56 pacjentów z grupy AKA i 42 chorych z grupy OBI+CHB. GFS i GHS uległy poprawie około 4 tygodnia – średnia zmiana wyniosła odpowiednio 2,76 (n = 136) i 5,35 (n = 137) dla grupy AKA oraz 1,26 (n = 121) i 2,53 (n = 122) dla grupy OBI+CHB. Utrzymała się ona do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 (n = 81) i 7,01 (n = 82) dla grupy AKA oraz 3,86 (n = 38) i 2,41 (n = 38) dla grupy OBI+CHB. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem. Mediana czasu do pogorszenia była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca, p = 0,0376

#### **Analiza bezpieczeństwa, AKA vs OBI+CHB (N = 179 vs N = 169):**

- Jakiegokolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia: 170/179 (95,0%) vs 167/169 (98,8%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Jakiegokolwiek AEs w ≥3 stopniu nasilenia: 89/179 (49,7%) vs 118/169 (69,8%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Najczęstsze AEs bez względu na stopień nasilenia: biegunka, 72/179 (40,2%) vs 36/169 (21,3%); ból głowy, 68/179 (38,0%) vs 20/169 (11,8%) i zakażenia górnych dróg oddechowych, 46/179 (25,7%) vs 16/169 (9,5%); mediana obserwacji 46,9 miesiąca
- Najczęstsze AEs w ≥3 stopniu nasilenia: neutropenia, 20/179 (11,2%) vs 70/169 (41,4%); ból głowy, 2/179 (1,1%) vs 0/169 (0,0%); zmęczenie, 2/179 (1,1%) vs 2/169 (1,2%) i ból stawów, 2/179 (1,1%) vs 2/169 (1,2%); mediana obserwacji 46,9 miesiąca
- Ciężkie AEs bez względu na stopień nasilenia: 57/179 (31,8%) vs 37/169 (21,9%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Ciężkie AEs w ≥3 stopniu nasilenia: 53/179 (29,6%) vs 33/169 (19,5%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 22/179 (12,3%) vs 25/169 (14,7%); mediana obserwacji 46,9 miesiąca
- Zgony: 12/179 (6,7%) vs 15/169 (8,9%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca

**ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019*, *Sharman 2021*, *Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)**

- Zgony z powodu AEs: 6/179 (3,4%) vs 11/169 (6,5%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia:

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>		
Zdarzenia sercowe	34/179 (19,0%)	13/169 (7,7%)
Migotanie przedsionków	11/179 (6,1%)	1/169 (0,6%)
Nadciśnienie	13/179 (7,3%)	7/169 (4,1%)
Krwawienie	75/179 (41,9%)	20/169 (11,8%)
Zakażenia	132/179 (73,7%)	75/169 (44,4%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	24/179 (13,4%)	7/169 (4,1%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	11/179 (6,1%)	3/169 (1,8%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*.

- Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane w  $\geq 3$  stopniu nasilenia:

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.)<sup>^</sup></b>		
Zdarzenia sercowe	15/179 (8,4%)	3/169 (1,8%)
Migotanie przedsionków <sup>^^</sup>	2/179 (1,1%)	0/169 (3,6%)
Nadciśnienie <sup>^^</sup>	5/179 (2,8%)	6/169 (3,6%)
Krwawienie	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)
Zakażenia	29/179 (16,2%)	14/169 (8,3%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	4/179 (2,2%)	2/169 (1,2%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2021* i *Sharman 2021a*;

<sup>^^</sup> w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2021a* podano, że dla migotania przedsionków HR wyniósł 1,63 (95% CI: 0,51; 5,15), a dla nadciśnienia 0,87 (95% CI: 0,37; 2,06).

- Zdarzenia sercowe ogółem: 25/179 (14,0%) vs 13/169 (7,7%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Zdarzenia sercowe ogółem w  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 9/179 (5,0%) vs 3/169 (1,8%); mediana obserwacji 28,3 miesiąca
- Poważne krwotoki bez względu na stopień nasilenia: 7/179 (3,9%) vs 2/169 (1,2%); mediana obserwacji 46,9 miesiąca
- Poważne krwotoki w  $\geq 3$  stopniu nasilenia: 5/179 (2,8%) vs 0/169 (0%); mediana obserwacji 46,9 miesiąca

#### Uwagi

- Pacjenci zostali poddani randomizacji do trzech grup (randomizacja w stosunku 1:1:1), otrzymujących odpowiednio terapię skojarzoną akalabrutynib+obinutuzumab (AKA+OBI), akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA) oraz terapię skojarzoną obinutuzumab+chlorambucyl (OBI+CHB). W ramach stratyfikacji wykorzystano następujące czynniki: obecność lub brak delekcji 17p 13-1, skali ECOG (wynik: 0-1 vs 2) oraz regionu geograficznego: Ameryka Północna, Europa Zachodnia lub inny region)

**ELEVATE-TN (NCT02475681; publikacja *Sharman 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Sharman 2019*, *Sharman 2021*, *Sharman 2021a* i *Walker 2021*, a także document *EPAR 2020*)**

- Pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Zaślepiony natomiast był natomiast niezależny komitet monitorujący dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa, a także niezależną komisję (IRC, z ang. *independent review committee*), która oceniała progresję i dane dotyczące odpowiedzi na leczenie
- Jeśli nie zaznaczono inaczej, prezentowane dane pochodzą z publikacji głównej *Sharman 2020* (mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca, data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.), natomiast inne przedstawiono z doniesień konferencyjnych *Sharman 2019* (dodatkowe dane względem publikacji głównej) oraz *Sharman 2021* i *Sharman 2021a* (abstraktów lub prezentacji do nich), a także *Walker 2021*, w których zamieszczono informacje z okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca (data odcięcia danych: 11 września 2020 r.). Przedstawiono tylko porównanie AKA vs OBI+CHB

<sup>^</sup> w niniejszym rozdziale opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego – nie przedstawiano informacji dla AKA+OBI;

<sup>^^</sup> ten schemat leczenia w prezentowanej dacie odcięcia danych ukończyło łącznie 137 (77,4%) chorych;

<sup>1</sup> jeden pacjent pochodzący z grupy terapii skojarzonej AKA+OBI, nie otrzymał OBI z uwagi na progresję choroby – został on uwzględniony w analizie bezpieczeństwa grupy monoterapii AKA.

## 16.17.4 Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej w populacji chorych wcześniej nieleczonych

### 16.17.4.1 ALLIANCE

Tabela 333. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Alliance*.

ALLIANCE (Woyach 2018, NCT01886872)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Randomizowane badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	219 (USA i Kanada)	<b>Sponsor</b>	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmacyclics (oddział firmy AbbVie)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana 38 miesięcy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Ustalono, że należy uwzględnić 332 pacjentów, by uzyskać 159 zdarzeń PFS wystarczających do zapewnienia mocy statystycznej badania na poziomie 90%		
<b>Analiza statystyczna</b>	Przyjęto poziom istotności 0,05		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej wg kryteriów iwCLL lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite</li> <li>Ocena odpowiedzi na leczenie</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<b>Ibr+R:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sześć 28-dniowych cykli leczenia</li> <li>Ibrutinib 420 mg/dzień</li> <li>Rytuksymab 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie 1 dnia 2 cyklu, 325mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 2 cyklu 2, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu, od 3 do 6)</li> </ul>		
<b>B+R:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sześć 28-dniowych cykli leczenia</li> <li>Bendamustyna 90 mg/m<sup>2</sup> dziennie, dożylnie w ciągu pierwszych 2 dni każdego cyklu (dopuszczono dawkę 70 mg w pierwszym cyklu, przy zgodzie lekarza)</li> <li>Rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu)</li> </ul>		
Dopuszczono modyfikowanie dawkowania w celu zapobiegania zdarzeniom niepożądanym			
Populacja			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥65</li> <li>Nieleczona, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL):</li> </ul>		

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

**ALLIANCE (Woyach 2018, NCT01886872)**

- Obecność  $\geq 5 \times 10^9$  limfocytów B/l ( $5000/\mu\text{l}$ ) we krwi obwodowej
  - Podczas oceny morfologicznej komórki białaczkowe muszą być małymi, dojrzałymi limfocytami oraz prolimfocyty  $\leq 55\%$  limfocytów we krwi
  - Dowody na występowanie niewydolności szpiku kostnego, które objawiają się rozwojem lub nasileniem niedokrwistości lub małopłytkowości (niezwiązanej z AIHA lub małopłytkowością)
  - Masywne (tj.  $\geq 6$  cm poniżej łuku żebrowego) postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
  - Masywne węzły chłonne (tj.  $\geq 10$  cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia
  - Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię
  - $\geq 1$  ogólnoustrojowych objawów:
  - Niezamierzona utrata masy ciała  $\geq 10\%$  w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu
  - Znaczne zmęczenie
  - Gorączka  $> 100,5^\circ\text{F}$  przez  $\geq 2$  tyg. przed skryningiem bez oznak infekcji
  - Nocne poty trwające  $> 1$  miesiąc przed skryningiem bez oznak infekcji
  - Średnie lub wysokie ryzyko według klasyfikacji Rai:
    - Średnie ryzyko (stopień I-II klasyfikacji Rai) zdefiniowane jako limfocytoza oraz powiększone węzły chłonne w dowolnym miejscu i/lub bez powiększenia wątroby lub powiększenia śledziony
    - Wysokie ryzyko (stopień III/IV klasyfikacji Rai) zdefiniowane jako limfocytoza z lub bez powiększenia węzłów chłonnych i śledziony oraz niedokrwistość związana z chorobą (hemoglobina  $< 11$  g/dl) lub małopłytkowość ( $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{l}$ , która nie jest związana z AIHA lub małopłytkowością)
  - Wynik  $\leq 2$  w skali ECOG
  - Parametry laboratoryjne:
    - $\text{ANC} \geq 1,000/\mu\text{l}$ , z wyjątkiem zajęcia szpiku kostnego
    - AST lub  $\text{ALT} \leq 2,5 \times$  górna granica normy, z wyjątkiem przypadków spowodowanych przez chorobę związaną z naciekaniami wątroby
    - Bilirubina  $\leq 1,5$  górna granica normy (z wyjątkiem powodów związanych z pracą wątroby, hemolizą lub chorobą Gilberta)
    - $\text{CrCl} \geq 40 \text{ ml/min}$
    - $\text{PLT}$  (nie przetoczonych)  $\geq 30,000/\mu\text{l}$
- 
- Niedozwolone wcześniejsze leczenie CLL z wyjątkiem sterydów paliatywnych lub leczenia autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub sterydami.
  - Leczenie rytuksymabem i-lub kortykosteroidami w przypadku autoimmunologicznych komplikacji CLL muszą być zakończone  $\leq 4$  tygodnie przed randomizacją. Sterydy paliatywne w dawce  $\leq 20$  mg na dobę prednizonu lub jego odpowiednika w momencie randomizacji
  - Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B
  - Pacjenci z aktywną ogólnoustrojową antykoagulacją
  - Pacjenci z aktywną chorobą współistniejącą
  - Pacjenci z zespołem Richtera lub białaczką prolimfocytarną
  - Konieczność leczenia prednizonem lub jego odpowiednikiem – kortykosteroidem
  - Konieczność leczenia antybiotykami dożylnymi
  - Konieczność leczenia inhibitorem/induktorem cytochromu P450-3A
  - Pacjenci z alergią na mannitol
  - Pacjenci ze znaczącą nadwrażliwością na rytuksymab
  - Pacjenci leczeni chirurgicznie (operacyjnie)  $< 10$  dni od randomizacji lub  $< 7$  dni od drobnej operacji

**Kryteria  
wykluczenia**

## ALLIANCE (Woyach 2018, NCT01886872)

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]; (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG PS, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p13-1, n (%)	Liczba chorych ze zmutowanym genem TP53, n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem IGHV
<b>B+R</b>	70; (65-86)	119 (65,0%)	0: 98 (53,6%) 1:75 (41,0%) 2:10 (5,5%)	14 (7,7%)	16 (9,2%)	71 (57,7%)
<b>Ibr+R</b>	71; (65-86)	125 (68,7%)	0:86 (47,3%) 1: 94 (51,6%) 2:2 (1,1%)	11 (6,1%)	20 (11,9)	70 (60,9%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami					
<b>Przebieg chorych</b>	Skryning	Randomizacja	Zostali włączeni do pierwotnej analizy, n (%)	Zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa (%)	Zostali wykluczeni, ogółem, n (%)	
<b>B+R</b>	644	183	176 (96,2%)	176 (96,2%)	14 (7,7%)	
<b>Ibr+R</b>			182	170 (93,4%)	181 (99,5%)	13 (7,1%)

## Wyniki

**Analiza skuteczności:****Ibr+R vs B+R, N = 182 vs N = 183**

- PFS ogółem, mediana [miesiące]: NO (95 % CI: NO;NO) vs 43 (95 % CI: 38; NO), HR =0,38 (95 % CI:0,25; 0,59); p<0,001

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

## Uwagi

- W tabeli przedstawiono jedynie wyniki uwzględnione w porównaniu pośrednim

^ Kategoria ogółem zawiera pominięte w niniejszej analizie ramię monoterapii ibrutynibem (IBR)

## 16.17.4.2 CLL8

## CLL8 (Hallek 2010, Gobbi 2009, Fischer 2016, Kutsch 2017), NCT00281918)

## Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Randomizowane badanie, III fazy, bez zaślepienia		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	3/5 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	190 ośrodków w 11 krajach	<b>Sponsor</b>	F Hoffmann-La Roche
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji wynosiła ogółem 3 lata		

Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

**CLL8 (Hallek 2010, Gobbi 2009, Fischer 2016, Kutsch 2017), NCT00281918)**

<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Przy założeniu, że hazard względny będzie na poziomie 0,741, przy zastosowaniu dwustronnego testu log-rank na poziomie 5% z mocą statystyczną wynoszącą 80% wymagano minimum 357 zdarzeń. Do analizy interim wzięto pod uwagę 238 zdarzeń.
<b>Analiza statystyczna</b>	Przyjęto poziom istotności 0,05. PFS oceniano przy pomocy metody Kaplan Meiera, a Różnice między grupami analizowano za pomocą testu Fishera i chi-kwadrat (zmienne skategoryzowane) oraz testu Manna-Whitneya (zmienne ciągłe).
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenianej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>Przeżycie wolne od objawów choroby;</li> <li>Czas trwania remisji;</li> <li>Ocena odpowiedzi na leczenie;</li> <li>Czas do nowego leczenia z powodu CLL lub zgon;</li> <li>Częściowa lub całkowita remisja molekularna;</li> <li>Ocena bezpieczeństwa;</li> <li>Ocena efektów farmakoekonomicznych;</li> <li>Jakość życia (QoL);</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**
**FC:**

- Sześć 28-dniowych cykli;
- Fludarabina podawana dożylnie (25 mg/m<sup>2</sup> na dzień) w połączeniu cyklofosfamidem (250 mg/m<sup>2</sup> na dzień)

**FCR:**

- Sześć 28-dniowych cykli;
- Fludarabina podawana dożylnie (25 mg/m<sup>2</sup> na dzień) w połączeniu z cyklofosfamidem (250 mg/m<sup>2</sup> na dzień) i rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> w dniu 0 w ramach pierwszego cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w cyklach od drugiego do szóstego)

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieleczeni pacjenci z potwierdzoną immunofenotypowo przewlekłą limfocytową białaczką według skali Binet o stopniu C lub z potwierdzoną aktywną postacią choroby w stopniu A lub B;</li> <li>Wynik 0-1 w skali ECOG;</li> <li>Niska współchorobowość definiowana według skali CIRS ≤6;</li> <li>Klirens kreatyniny na poziomie ≥70 mL/min.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieaktywna postać choroby w stopniu A oraz B w skali Bineta;</li> <li>Klinicznie jawna cytopenia autoimmunologiczna lub niedokrwistość hemolityczna z dodatnim wynikiem Coombsa;</li> <li>Aktywny drugi nowotwór złośliwy obecnie wymagający leczenia;</li> <li>Ciąża lub karmienie;</li> <li>Choroba współistniejąca wymagająca długotrwałego stosowania kortykosteroidów (&gt;1 miesiąca);</li> <li>Znana nadwrażliwość z reakcją anafilaktyczną na humanizowane przeciwciała monoklonalne lub którykolwiek z badanych leków;</li> <li>Wynik CIRS &gt;6;</li> </ul>



**CLL8 (Hallek 2010, Gobbi 2009, Fischer 2016, Kutsch 2017), NCT00281918)**

- Zaburzenia układu nerwowego (ang. *cerebral dysfunction*), które uniemożliwiają zastosowanie chemioterapii;
- Rozwój choroby w agresywną postać (zespół Richtera, chłoniak rozlany z dużych komórek B);
- Aktywna postać infekcji bakteryjnej, wirusowej bądź grzybiczej;
- Bilirubina >2x GGN;
- Klirens kreatyniny < 70 mL/min;
- Wszelkie współistniejące stany medyczne lub psychologiczne uniemożliwiające udział w badaniu;
- Leczenie jakimkolwiek innym lekiem badanym lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni.

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]; (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG PS, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p13-1, n (%)	Stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta, n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem <i>IGHV</i>
FC	61 (36-81)	304 (74%)	0: 226 (58%)	29 (10%)	A: 22 (5%) B: 259 (63%) C:126 (31%)	194 (63%)
FCR	61 (30-80)	303 (74%)	0: 221 (56%)	22 (7%)	A: 18 (4%) B: 263 (63%) C:126 (31%)	196 (63%)

**Wyjściowe różnice między grupami** Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Zostali włączeni do pierwotnej analizy, n (%)	Zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa, n (%)	Utrata z obserwacji, ogółem, n (%)
FC	817	409 (100%)	409 (100%)	396 (96,8%)	20 (4,9%)
FCR		408 (100%)	408 (100%)	404 (99,0%)	7 (1,7%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna:**

Populacja ogółem, FC vs. FCR (N=409 vs. N=408)

PFS: mediana: 51,8 (95% CI:46,2, 57,6) vs 32,8 (95% CI: 29,6, 36,0), HR = 0,56 (95% CI: 0,46; 0,69), p = 0,0001;

OS: 87% vs. 83%, HR = 0,67 (0,48, 0,92), p=0,01;

ORR: 80% vs. 90%, p<0,0001

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

**Uwagi**

W tabeli przedstawiono jedynie wyniki uwzględnione w porównaniu pośrednim.

## 16.17.4.3 CLL10

Tabela 334. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CLL10.

CLL10 (Eichhorst 2016 i Kutsch 2020, NCT00769522)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie randomizowane III fazy, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)
<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	158 (5 krajów)
<b>Sponsor</b>	Roche, Mundipharma, German Ministry for Education and Research, University of Cologne
<b>Okres obserwacji</b>	Mediana okresu obserwacji w grupie FCR wyniosła 37,4 (IQR: 31,7; 46,4) miesięcy vs 36,0 (IQR: 30,6; 44,7) miesięcy w grupie B+R; ogółem mediana okresu obserwacji w całej populacji pacjentów wyniosła 37,1 (IQR: 31,0; 45,5) miesięcy.
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Założono, że należy uwzględnić ogółem 511 pacjentów, aby uzyskać 198 zdarzeń progresji lub zgonu, by z 80% mocą statystyczną wykazać nie mniejszą skuteczność B+R względem FCR, przy założeniu 2-letniego PFS w grupie B+R nie mniejszego niż 67,5% i granicy nie mniejszej istotności 1,388 (wartość górnej granicy 90,4% przedziału ufności dla HR)
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjęto poziom istotności 0,048 (jednostronny test) dla głównego punktu końcowego (ocena <i>non-inferiority</i>), oraz 0,05 (test dwustronny) dla oceny pozostałych punktów końcowych</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS (w ocenie lokalnej badaczy, ale zatwierdzone przez niezależną komisję)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</li> <li>Ocena minimalnej choroby resztkowej</li> <li>Czas do kolejnego leczenia przeciwnowotworowego</li> <li>Czas trwania remisji</li> <li>Ocena jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EORTC-C30</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	
<b>FCR:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sześć 28-dniowych cykli leczenia</li> <li>Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu</li> <li>Cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu</li> <li>Rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu)</li> </ul>
<b>B+R:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bendamustyna 90 mg/m<sup>2</sup> dziennie, dożylnie w ciągu pierwszych 2 dni każdego cyklu</li> <li>Rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 0 cyklu 1, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu)</li> </ul>
Dopuszczono modyfikowanie dawek w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ogółem, nie zalecano stosowania profilaktycznego antybiotyków oraz czynników wzrostu, ale dopuszczono zastosowanie profilaktyczne co-trimoksazolu w przypadku ciężkiej leukocytopenii utrzymującej się dłużej niż 7 dni (profilaktyka zakażenia <i>Pneumocystis jirovecii</i> )	
Populacja	

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

**CLL10 (Eichhorst 2016 i Kutsch 2020, NCT00769522)**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia</li> <li>▪ Przewlekła białaczka limfocytowa</li> <li>▪ Stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta: C, lub potwierdzenie aktywnej choroby wymagającej leczenia</li> <li>▪ Wynik oceny obciążenia chorobą w skali CIRS maksymalnie 6 punktów</li> <li>▪ Klirens kreatyniny przynajmniej 70 ml/min</li> <li>▪ Stopień sprawności według ECOG 0-2</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delecja 17p stwierdzona w analizie FISH</li> <li>▪ Upośledzenie czynności nerek inne niż wynikające z masy guza w brzusznych węzłach chłonnych</li> <li>▪ Wynik oceny obciążenia chorobą CIRS &lt; 6 punktów</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie CLL (z wyjątkiem stosowania sterydów)</li> <li>▪ Zespół Richtera</li> <li>▪ Inny aktywny nowotwór, wymagający leczenia</li> </ul>

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (IQR), [lata]	ECOG, n/N (%)	Stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta, n (%)	Płeć męska, n (%)	Obecne objawy ze strony limfocytów B, n (%)
FCR (N = 282)	62,1 (55,0; 67,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 180/281 (64%)</li> <li>▪ 1: 95/281 (34%)</li> <li>▪ 2: 6/281 (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 63 (22%)</li> <li>▪ B: 105 (37%)</li> <li>▪ C: 114 (41%)</li> </ul>	201 (71%)	116 (41%)
B+R (N = 279)	61,0 (54,0; 69,0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 177/276 (64%)</li> <li>▪ 1: 98/276 (36%)</li> <li>▪ 2: 1/276 (&lt; 1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 62 (22%)</li> <li>▪ B: 107 (38%)</li> <li>▪ C: 110 (39%)</li> </ul>	207 (74%)	113 (41%)

**Wyjściowe różnice między grupami** Ogółem, oceniane grupy były zbalansowane względem większości charakterystyk wyjściowych, z niewielkimi różnicami: większy odsetek chorych z niezmutowanym genem IGHV oraz osób > 70 lat po stronie B+R

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z przynajmniej 1 dawką przepisanej lekczenia)
FCR	284	282 (99,3%)	279 (98,2%)
B+R	280	279 (99,6%)	278 (99,3%)

**Wyniki**
**Analiza skuteczności klinicznej, B+R vs FCR**

- PFS: mediana 41,7 (95% CI: 34,9; 45,3) vs 55,2 (95% CI: NO), HR = 1,643 (90,4% CI: 1,308; 2,064), p = 0,0003
- ORR: 269/282 (95%) vs 267/279 (96%), p = 1,0
- OS: HR = 1,034 (95% CI: 0,620; 1,724), p = 0,897

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

CLL10 (Eichhorst 2016 i Kutsch 2020, NCT00769522)

#### Uwagi

- W tabeli przedstawiono wyniki jedynie dla tych punktów końcowych, które uwzględniono w ocenie porównania pośredniego

### 16.17.4.4 CLL11

Tabela 335. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CLL11.

CLL11 (Goede 2014, Goede 2015 oraz doniesienie Goede 2018; NCT01010061)

#### Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	189 (w 26 krajach)	<b>Sponsor</b>	Hoffmann-La Roche
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Mediana okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 etap badania: 23 miesiące w momencie aktualizacji analizy G-Clb vs Clb z odcięciem danych w maju 2013 r.;</li> <li>2 etap badania: 19 miesięcy w momencie analizy G-Clb vs R-Clb z odcięciem danych w maju 2013 r.; mediany (zakres) liczby cykli leczenia: 6 (1-6) dla obu grup</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Hipoteza wyższości (superiority) terapii obinutuzumabem i chlorambucylem nad monoterapią chlorambucylem (1. etap badania) i nad rytuksymabem i chlorambucylem (2. etap badania) we wpływie na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby;</p> <p>Wielkość populacji oszacowano tak, aby badanie miało <math>\geq 80\%</math> moc do wykazania różnic pomiędzy grupami, przy poziomie istotności <math>p = 0,05</math> dla porównań dwustronnych, przy założeniu wystąpienia określonej liczby zdarzeń i median PFS wynoszących 27 miesięcy dla grupy G-Clb oraz 20 i 12 miesięcy odpowiednio dla grup R-Clb i Clb</p>		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. etap badania: porównanie G-Clb vs Clb oraz R-Clb vs Clb, data odcięcia danych odpowiednio: lipiec 2012 r. i sierpień 2012 r.; aktualizacja obu analiz: maj 2013 r.;</li> <li>2. etap badania: porównanie: G-Clb vs R-Clb: data odcięcia danych: maj 2013 r.</li> </ul> <p>W ocenie głównego punktu końcowego zastosowano test log-rank, z dopasowaniem stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta; zaplanowano dwie analizy wstępne (interim) z zastosowaniem kryteriów O'Brien-Fleminga, z funkcją wydatkowania błędu I rodzaju Lan-DeMetsa (pierwsza analiza w trakcie 1. etapu badania, po odcięciu danych w sierpniu 2012 r.; druga podczas 2. etapu, po odcięciu danych w maju 2013 r.).</p> <p>Przyjęto poziom istotności statystycznej: <math>p = 0,05</math>.</p> <p>Prezentowano wyniki dotyczące porównania terapii skojarzonych G-Clb vs R-Clb oraz aktualizację porównania G-Clb vs Clb z datą odcięcia danych w maju 2013 r., a także wyniki pierwszego porównania G-Clb vs Clb z odcięciem danych w lipcu 2012 r.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza (INV)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC)</li> </ul>		

**CLL11 (Goede 2014, Goede 2015 oraz doniesienie Goede 2018; NCT01010061)**

- przeżycie całkowite (OS)
- przeżycie wolne od zdarzenia (EFS)
- czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia
- odpowiedź na leczenie według kryteriów International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)
- ocena remisji molekularnej – brak (-) lub obecność (+) komórek białaczkowych w szpiku lub krwi (choroby resztkowej – MRD) 3 miesiące po zakończeniu leczenia
- ocena jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30
- ocena bezpieczeństwa

**Interwencja i komparatory****Okres leczenia: 6 cykli 28-dniowych**

- OBI+CHB: obinutuzumab w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, następnie w 1. dniu w kolejnych cyklach + chlorambucyl w 1. i 15. dniu cyklu każdego cyklu;
- R-Chlor (aktywna kontrola): rytuksymab w 1. dniu każdego cyklu + chlorambucyl w 1. i 15. dniu każdego cyklu

Dawkowanie leków: obinutuzumab dożylnie 1000 mg, rytuksymab dożylnie 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. cyklu, później 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach (cykle 2-6), chlorambucyl doustnie 0,5 mg/kg mc. (w dawce równej medianie dawki w badaniach potwierdzających nie mniejszą skuteczność [non-interiory] chlorambucylu w porównaniu z fludarabiną u chorych z CLL);

W wyniku zmiany protokołu (17 października 2011 r.) zmniejszono dawkę obinutuzumabu podczas pierwszego cyklu leczenia (i wydłużono czasu wlewu leku) w celu kontroli zdarzeń niepożądanych (u 140 chorych)

**Modyfikacja leczenia:** czasowe wstrzymanie lub całkowite przerwanie terapii, lub opóźnienie dawki leku w celu kontroli zdarzeń niepożądanych;

**Dotatkowe leczenie:** premedykacja allopurynolem, paracetamolem, lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami oraz przyjmowanie płynów w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem leku i zespołu rozpadu guza (u chorych z liczbą limfocytów > 25 × 10<sup>9</sup>/l po 12 kwietnia 2011 r. i u wszystkich chorych po 25 czerwca 2011 r.); leki przeciwnadciśnieniowe (zabronione po 17 października 2011 r.)

**Populacja****Kryteria włączenia**

- przewlekła białaczka limfocytowa z ekspresją antygenu CD20 (CLL CD20+), potwierdzona według kryteriów IWCLL
- choroba objawowa lub w stopniu zaawansowania C w klasyfikacji Bineta, wymagająca rozpoczęcia terapii
- brak wcześniejszego leczenia
- istotne kliniczne choroby współistniejące – całkowity wyniki w skali CIRS > 6 punktów lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min. oszacowany za pomocą formuły Cockcroft-Gaulta
- całkowita liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10<sup>9</sup>/l i płytek krwi ≥ 75 × 10<sup>9</sup>/l (dopuszczano mniejsze wartości obu parametrów pod warunkiem, że cytopenia była spowodowana chorobą współistniejącą i u chorego nie występowały inne zaburzenia czynności szpiku kostnego (np. zespół mielodysplastyczny, hipoplazja szpiku kostnego)
- wiek ≥ 18 lat
- oczekiwana długość życia > 6 miesięcy
- gotowość do przestrzegania protokołu badania
- kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym pod warunkiem: sterylizacji chirurgicznej (lub dodatkowo u kobiet ≥ 2 lata po menopauzie), lub po wyrażeniu gotowości do stosowania skutecznych metod antykoncepcji w trakcie leczenia oraz w okresie 6 i 12 miesięcy po jego zakończeniu, odpowiednio u mężczyzn otrzymujących chlorambucyl i u kobiet przyjmujących przeciwciało monoklonalne

**Kryteria wykluczenia**

- wcześniejsza terapia CLL
- rozwój CLL w agresywną postać NHL (transformacja Richtera)

**CLL11 (Goede 2014, Goede 2015 oraz doniesienie Goede 2018; NCT01010061)**

- przyjęcie jakiegokolwiek żywej szczepionki w okresie  $\leq 28$  dni przed randomizacją
- dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anty-HBV i anty-HCV (dopuszczano udział chorych z przeciwciałami przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV, pod warunkiem niewykrywalnego stężenia RNA wirusa)
- upośledzenie  $\geq 1$  organu lub układu narządów ocenione na 4 punkty w klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem oczu, uszu, jamy nosowej, gardła i krtani
- nieprawidłowa czynność nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.) i wątroby
- nowotwór złośliwy w wywiadzie, utrudniający przestrzeganie protokołu przez chorego lub interpretację wyników (dopuszczano udział chorych z wyleczonym nowotworem, pod warunkiem, że był w stadium remisji bez leczenia przez  $\geq 2$  lata przed włączeniem)
- aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybiczne wymagające leczenia systemowego
- potwierdzone zakażenie HIV-1 lub wirusem ludzkiej białaczki T-komórkowej typu 1
- ciężkie (*severe*) reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na mysie lub humanizowane przeciwciała monoklonalne; potwierdzona nadwrażliwość lub alergia na humanizowane przeciwciała monoklonalne (*murine products*)
- nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakikolwiek inny składnik leku
- ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wyniku skali CIRS (zakres) [pkt], ocena chorób współistniejących	Stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta, n (%)
OBI+CHB (N = 333)	74 (39-89)	203 (61%)	8 (0-22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 74 (22%)</li> <li>▪ B: 142 (43%)</li> <li>▪ C: 117 (35%)</li> </ul>
R+CHB (N = 330)	73 (40-90)	204 (62%)	8 (0-18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 74 (22%)</li> <li>▪ B: 135 (41%)</li> <li>▪ C: 121 (37%)</li> </ul>

**Wyjściowe różnice między grupami**

wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy grupami

Przebieg chorych	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Ocena bezpieczeństwa	Przerwanie leczenia	Utrata z obserwacji
OBI+CHB	333	331 (99%)	336 (patrz uwagi)	67 (20%)	0 (0%)
R+CHB	330	326 (99%)	321 (patrz uwagi)	43 (13%)	0 (0%)

**Wyniki**
**Ocena skuteczności klinicznej:**
**2. etap badania (odcięcie danych: maj 2013 r.), OBI+CHB vs R+CHB (N = 333 vs N = 330)**

- mediana PFS [mies.] (w ocenie badacza): 26,7 vs 15,2, HR = 0,39 (95% CI: 0,31; 0,49),  $p < 0,001$
- mediana OS [mies.]: nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 8% vs 12%, HR = 0,66 (95% CI: 0,41; 1,06),  $p = 0,08$
- ORR (N = 333 vs N = 329): 78,4% vs 65,1%,  $p < 0,001$ 
  - CR: 20,7% vs 7,0%
  - PR: 57,7% vs 58,1%

**CLL11 (Goede 2014, Goede 2015 oraz doniesienie Goede 2018; NCT01010061)**

- **remisja molekularna (brak MRD w ocenie centralnej):**
  - szpik kostny (n = 133 vs n = 114): 19,5% vs 2,6%, p < 0,001
  - krew (n = 231 vs n = 243): 37,7% vs 3,3%, p < 0,001
- **mediana EFS [mies.]:** 26,1 vs 14,3, HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), p < 0,0001
- **mediana czasu do rozpoczęcia drugiej linii leczenia [mies.]:** nie osiągnięto vs 30,8, HR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0018

**Aktualizacja danych (data odcięcia: kwiecień 2014 r.), OBI+CHB vs R+CHB (N = 333 vs N = 330)**

- **mediana PFS [mies.]:** 29,2 vs 15,4, HR = 0,40 (95% CI: 0,33; 0,50), p < 0,001
- **mediana OS [mies.]:** nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 14% vs 19%, HR = 0,70 (95% CI: 0,47; 1,02), p = 0,0632

**Aktualizacja danych (data odcięcia: maj 2015 r.), OBI+CHB vs R+CHB (N = 333 vs N = 330)**

- **mediana PFS [mies.]:** 28,7 vs 15,7, HR = 0,46 (95% CI: 0,38; 0,55), p < 0,0001
- **mediana OS [mies.]:** nie osiągnięto; liczba zdarzeń: 22% vs 28%, HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,05), p = 0,0932
- **mediana czasu do rozpoczęcia II linii leczenia [mies.]:** 51,1 vs 38,2, HR = 0,57 (95% CI: 0,44; 0,74), p < 0,0001

**Aktualizacja danych (data odcięcia: październik 2017 r.), OBI+CHB vs R+CHB (N = 333 vs N = 330)**

- **mediana PFS [mies.]:** 28,9 vs 15,7, HR = 0,49 (95% CI: 0,41; 0,58), p < 0,0001
- **mediana OS [mies.]:** nie osiągnięto vs 73,1; liczba zdarzeń: 36,3% vs 44,5%, HR = 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), p = 0,0245
- **mediana czasu do rozpoczęcia II linii leczenia [mies.]:** 56,4 vs 34,9, HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73), p < 0,0001

**Ocena bezpieczeństwa, OBI+CHB vs R+CHB (N = 336 vs N = 321)**

- jakiegokolwiek AEs: 89% vs 94%
- najczęstsze AEs (w grupie G-Clb): neutropenia: 33% vs 28%; reakcje związane z wlewem leku: 20% vs 4%
- jakiegokolwiek AEs ≥ 3. stopnia: 70% vs 55%
- jakiegokolwiek SAEs: 39% vs 32%
- najczęstsze SAEs: infekcje: 13% vs 14%; wystąpienie drugiego nowotworu: 6% vs 6%; reakcje związane z wlewem leku: 10% vs 2%
- AEs 5. stopnia w grupie OBI+CHB były głównie nowotwory, a w grupie R+CHB – infekcje
- nie odnotowano zgonów związanych z wlewem leku

**Uwagi**

- badanie przeprowadzono w dwóch etapach:
  - 1. etap: porównanie terapii skojarzonych: OBI+CHB vs R+CHB vs monoterapia Chlor; włączenie i randomizacja odpowiednio w stosunku 2:2:1, zakończona po przydzieleniu 118 chorych do grupy Chlor: liczebność grup odpowiednio: N = 238 vs N = 233 vs N = 118 → dalsza randomizacja w stosunku 1:1 do grup terapii skojarzonych, obejmująca dodatkowych 192 chorych włączonych bezpośrednio do 2. etapu badania;
  - 2. etap: porównanie terapii dwóch skojarzonych: G-Clb vs R-Clb; randomizacja w stosunku 1:1; liczebność grup odpowiednio: N = 333 vs N = 336 – wyniki z tego etapu zostały wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim
- W badaniu obecne było również ramię monoterapii Chlor, nie przedstawiono wyników porównania R-Chlor vs Chlor, gdyż takie porównanie nie stanowiło przedmiotu oceny w niniejszym raporcie
- opis metody randomizacji: blokowa, z zastosowaniem systemów IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny, stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia odnośnie ocenianych interwencji
- chorych włączano w okresie od kwietnia 2010 do lipca 2012 roku
- w trakcie 2. etapu badania 5 chorych włączonych do grupy R-Clb błędnie otrzymało ≥ 1 dawkę obinutuzumabu, dlatego w ocenie bezpieczeństwa zostało uwzględnionych w grupie G-Clb
- zaplanowano cross over chorych otrzymujących chlorambucyl w monoterapii na terapię skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem w momencie wystąpienia progresji choroby w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (w ocenie badacza i potwierdzonej przez sponsora badania)

**CLL11 (Goede 2014, Goede 2015 oraz doniesienie Goede 2018; NCT01010061)**

- ocena skuteczności klinicznej – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy rozpoczęli leczenie
- ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów IWCLL – w trakcie i 3 miesiące po zakończeniu leczenia; całkowita odpowiedź potwierdzana badaniem TK i biopsją szpiku kostnego, a częściowa odpowiedź wyłącznie badaniem CT

### 16.17.4.5 E1912

Tabela 336. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania E1912.

E1912 (Shanafelt 2019, doniesienie Shanafelt 2019a)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie randomizowane III fazy, bez zaślepienia, z aktywną kontrolą		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	Badanie opisano jako wieloośrodkowe, brak informacji o liczbie ośrodków	<b>Sponsor</b>	National Cancer Institute of the NIH, częściowo Pharmacyclics (oddział firmy AbbVie)
<b>Okres obserwacji</b>	mediana okresu obserwacji wynosiła ogółem 33,6 miesięcy		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Oszacowano, że należy uwzględnić 519 pacjentów, by z mocą statystyczną 80% ocenić hazard względny progresji choroby lub zgonu na poziomie 0,67 lub niższym, dla porównania ramion Ibr+R vs FCR, przy założeniu jednostronnego poziomu istotności 0,025.		
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ogółem, przyjęto poziom istotności <math>p = 0,05</math>, przy czym dla oceny wstępnej (interim) PFS zaplanowano testowanie na poziomie <math>p = 0,0025</math> dla testu jednostronnego.</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			

**Ibr+R:**

- siedem 28-dniowych cykli leczenia
- Ibrutinib 420 mg/dzień
- Rytuksymab 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie 1 dnia 2 cyklu, 325mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 2 cyklu 2, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu, od 3 do 7)

**FCR:**

- sześć 28-dniowych cykli leczenia
- Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu
- Cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> dziennie w postaci dożylnego wlewu, przez pierwsze 3 dni każdego cyklu
- Rytuksymab 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie 1 dnia cyklu 1, 325mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 2 cyklu 1, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach (dzień 1 każdego cyklu od 2 do 6)

U pacjentów stosowano profilaktycznie tri-metoprym-sulfametoksazol (lub alternatywny lek) w zapobieganiu zakażeniom *Pneumocystis jirovecii*, oraz walacyklowir (lub analogiczne leczenie) w celu zapobiegania zakażeniom *Herpes zoster*;



**E1912 (Shanafelt 2019, doniesienie Shanafelt 2019a)**

profilaktykę stosowano przez 1 rok od rozpoczęcia leczenia. Wszyscy pacjenci otrzymywali również allopurinol (300 mg doustnie raz dziennie) w dniach 1-14 1 cyklu leczenia (w grupie Ibr+R, leczenie to stosowano również w 2 cyklu leczenia). Użycie czynników wzrostu było dozwolone, według wytycznych ASCO.

Populacja									
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak wcześniejszego leczenia CLL, w tym brak radioterapii ≤ 4 tygodni przed randomizacją (dopuszczono wcześniejsze stosowanie glikokortykosteroidów, we wskazaniu innym niż autoimmunologiczne komplikacje CLL)</li> <li>▪ Brak obecnego stosowania glikokortykosteroidów, z wyjątkiem niskich dawek (&lt; 10 mg równoważnej dawki prednizonu) stosowanych w leczeniu schorzeń niehematologicznych (np. przy przewlekłej niewydolności nadnerczy)</li> <li>▪ Diagnoza CLL według kryteriów iwCLL 2008</li> <li>▪ Wiek 18-70 lat</li> <li>▪ Dobry lub bardzo dobry stopień sprawności (punktacja ECOG 0-2)</li> <li>▪ Przewidywana dalsza długość życia ≥ 12 miesięcy</li> <li>▪ Brak delecji 17p13 w analizie FISH</li> <li>▪ Możliwość stosowania terapii FCR oraz możliwość przełykania leku w postaci kapsułek</li> <li>▪ Zgoda na przestrzeganie warunków badania ustalonych protokołem i możliwość wykonywania tych zaleceń</li> </ul>								
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stosowanie leków immunosupresyjnych (innych niż glikokortykosteroidy) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania</li> <li>▪ Aktywna niedokrwistość hemolityczna, wymagająca terapii immunosupresyjnej lub innego leczenia farmakologicznego</li> <li>▪ Inna współistniejąca, aktywna choroba nowotworowa (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>), wymagająca leczenia lub zmniejszająca oczekiwane przeżycie do ≤ 2 lat</li> <li>▪ Dopuszczono udział pacjentów zakażonych HIV, przy spełnieniu dodatkowych kryteriów (odpowiednia liczba limfocytów CD4+, niska wiremia &lt; 10000 kopii HIV RNA/ml bez terapii, &lt; 50 HIV RNA/ml przy terapii anty-HIV, brak zakażenia wirusami zapalenia wątroby B lub C, oraz brak rozwoju AIDS w wywiadzie)</li> <li>▪ Ciąża lub karmienie piersią</li> <li>▪ W przypadku kobiet zdolnych do rozrodu i aktywnych seksualnie mężczyzn wymagano abstynencji seksualnej lub stosowania uznanych metod antykoncepcyjnych</li> <li>▪ Istotne choroby współistniejące</li> <li>▪ Leczenie ogólnoustrojowymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna) na przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania</li> <li>▪ Szczepienie żywą, atenuowaną szczepionką w ciągu 4 tygodni przed podaniem 1 dawki leku w ramach badania</li> <li>▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania lub mały zabieg chirurgiczny w ciągu 3 dni przed otrzymaniem 1 dawki leku w ramach badania</li> <li>▪ Stosowanie eksperymentalnych leków</li> <li>▪ Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</li> </ul>								
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Liczba kobiet, n (%)</th> <th>ECOG, n/N (%)</th> <th>Pacjenci z niezmutowanym statusem genu IGHV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ibr+R (N = 354)</td> <td>56,7 (7,5)</td> <td>118 (33,3%)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 226 (63,8%)</li> <li>▪ 1: 119 (33,6%)</li> <li>▪ 2: 9 (2,5%)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	ECOG, n/N (%)	Pacjenci z niezmutowanym statusem genu IGHV	Ibr+R (N = 354)	56,7 (7,5)	118 (33,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 226 (63,8%)</li> <li>▪ 1: 119 (33,6%)</li> <li>▪ 2: 9 (2,5%)</li> </ul>
Średni wiek (SD) [lata]	Liczba kobiet, n (%)	ECOG, n/N (%)	Pacjenci z niezmutowanym statusem genu IGHV						
Ibr+R (N = 354)	56,7 (7,5)	118 (33,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 226 (63,8%)</li> <li>▪ 1: 119 (33,6%)</li> <li>▪ 2: 9 (2,5%)</li> </ul>						

**E1912 (Shanafelt 2019, doniesienie Shanafelt 2019a)**

FCR (N = 175)	56,7 (7,2)	55 (31,4%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 109 (62,3%)</li> <li>▪ 1: 63 (36,0%)</li> <li>▪ 2: 3 (1,7%)</li> </ul>	75/115 (61,7%)
---------------	------------	------------	--	----------------

**Wyjściowe różnice między grupami**

wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy grupami

Przebieg chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa	Pacjenci otrzymujący przepisane leczenie
Ibr+R	354	354 (100%)	352 (99,4%)	332 (93,8%)
FCR	175	175 (100%)	158 (90,3%)	151 (86,3%)

**Wyniki****Skuteczność kliniczna Ibr+R vs FCR (N = 354 vs N = 175)**

- PFS: odsetki 3-letnie 89,4% (95% CI: 86,0; 93,0) vs 72,9% (95% CI: 65,3; 81,3), HR = 0,35 (95% CI: 0,22; 0,56), p < 0,001
- OS: odsetki 3-letnie 98,8% (95% CI: 86,2; 97,0) vs 91,5% (95% CI: 86,2; 97,0), HR = 0,17 (95% CI: 0,05; 0,54), p < 0,001
- ORR: 95,8% (95% CI: 93,1; 97,6) vs 81,1% (95% CI: 74,5; 86,6)

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

**Uwagi**

- W tabeli przedstawiono wyniki jedynie dla tych punktów końcowych, które uwzględniono w ocenie porównania pośredniego

**16.17.4.6 LRF CLL4**Tabela 337. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania LRF CLL4.

LRF CLL4 (Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010, NCT00004218)

**Metodyka**

<b>Rodzaj badania</b>	Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne bez zaślepienia		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	2 (R2, B0, W0)	<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	▪ 136	<b>Sponsor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badanie: LRF (Leukaemia Research Fund)</li> <li>▪ Badania laboratoryjne: Schering Health Care oraz Schering AG</li> </ul>
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych wynosiła 3 lata i 5 miesięcy (zakres: 1 rok i 9 miesięcy – 7 lat i 6 miesięcy, IQR: 2 lata i 5 miesięcy; 4 lata i 9 miesięcy)</li> <li>▪ Dane zbierane były do 31 lipca 2006 roku</li> </ul>		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Początkowa wielkość próbki wynosiła 500, w oparciu o 90% moc wykrycia 15% bezwzględnej różnicy po 5 latach pomiędzy grupą chlorambucylu, a pomiędzy grupami zawierającą fludarabinę, przy</li> </ul>		

LRF CLL4 (Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010, NCT00004218)

założeniu 40 % przeżycia w grupie chlorambucylu, przy wykorzystaniu tabel Machina i Campbella (z.ang. *Machin and Campbell's tables*)

- Taka analiza pozwoliła na określenie z 65% mocą wykrycia 15 % różnic pomiędzy grupą monoterapii fludarabiny i terapii skojarzonej fludarabiny + cyklofosfamidu
- Wielkość próbki została zwiększona do 750, bez wiedzy dotyczącej wyników badania, natomiast z uwagi na dobrze przeprowadzoną rekrutację, uznano że liczba ta była możliwa do osiągnięcia

#### Analiza statystyczna

- Wszystkie analizy zostały przeprowadzone w populacji ITT
- Do porównania punktów końcowych: odpowiedź na leczenie i efekty toksyczne wykorzystano test chi-kwadrat
- Wszystkie wartości „p” były obliczone testem dwustronnym
- Do obliczenia heterogeniczności efektu, ogólna heterogeniczność testu chi – kwadrat została obliczona jako suma wyników testu chi-kwadrat w każdej z podgrup analizy
  - Heterogeniczność testu chi – kwadrat jest sumą wyników testu chi-kwadrat w 4 różnych podgrupach analizy
- Do oceny średnich wyników dotyczących jakości życia wykorzystano test U Manna Whitneya i test Kruskal-Wallis

#### Główne punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS)

#### Dodatkowe punkty końcowe:

#### Punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie:
  - Całkowita odpowiedź
  - Częściowa odpowiedź guzkowa
  - Częściowa odpowiedź
  - Brak odpowiedzi (która jest równoważna z pojęciem choroba stabilna)
  - Progresja choroby
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Efekty toksyczne
- Jakość życia

#### Interwencja i komparatory

- **Monoterapia chlorambucylem (CHB)** – podawanym doustnie w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie przez 7 dni
  - Podawany co 4 tygodnie
  - Podawany do momentu uzyskania maksymalnej odpowiedzi na leczenie lub do 12 cykli
- **Monoterapia fludarabiną (F)** – podawaną dożylnie w dawce 25mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie lub podawana doustnie w dawce 40mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni
  - Podawana była dożylnie do lutego 2001 r., po zmianie dostępności podawania F doustnie dozwolono podawanie F w biologicznie zrównoważonej doustnej dawce
  - Podawana co 4 tygodnie
  - Podawana do 6 cykli
- **Terapia skojarzona fludarabiną i cyklofosfamidem (FC)**- F podawana dożylnie w dawce 25mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie oraz C podawany dożylnie w dawce 250mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie przez 3 dni lub F podawana doustnie w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie oraz C podawany doustnie w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie przez 5 dni
  - Terapia F+C podawana co 4 tygodnie
  - Terapia F+C podawana do 6 cykli

LRF CLL4 (Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010, NCT00004218)

- Dodatkowo wskazano, że pacjenci, u których choroba została zakwalifikowana do stadium C według klasyfikacji Bineta otrzymywali prednizon w dawce 30mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała przez 3 tygodnie + 1 tydzień przerwy przed rozpoczęciem leczenia, w celu zmniejszenia początkowej mielotoksyczności chlorambucylu

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniej nieleczona CCL, oceniona w skali Bineta na stadium B,C, A- progresywne, wymagająca leczenia               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stadium A zostało zdefiniowane jako co najmniej jedno z poniższych kryteriów:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utrzymujący się wzrost liczby limfocytów z czasem podwojenia &lt; 12 miesięcy</li> <li>– Zmniejszający się poziom hemoglobiny lub zmniejszająca się liczba PLT, lub obu z nich</li> <li>– Powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych o &gt; 50% lub pojawienie się tych objawów zarówno w przeszłości jak i w momencie randomizacji</li> <li>– Ogólnoustrojowe objawy związane z chorobą</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Bez względu na wiek</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie sprecyzowano</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata] (zakres)	Wiek, n (%)	Liczba mężczyzn, n (%)	Stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Bineta, n (%)	Ocena ryzyka/rokowanie, n (%)
CHB	65 (35-85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 60: 126 (32,6%)</li> <li>▪ 60-69: 145 (37,5%)</li> <li>▪ ≥ 70: 116 (30,0%)</li> </ul>	286 (73,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A – progresywne: 96 (24,8%)</li> <li>▪ B: 172 (44,4%)</li> <li>▪ C: 119 (30,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobre : 73 (30%)</li> <li>▪ Standardowe: 156 (64%)</li> <li>▪ Słabe: 14 (6%)</li> <li>▪ Nieznane: 144</li> </ul>
F	64 (38-85)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 60: 63 (32,5%)</li> <li>▪ 60-69: 71 (36,6%)</li> <li>▪ ≥ 70: 60 (30,9%)</li> </ul>	142 (73,2%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A – progresywne: 46 (23,7%)</li> <li>▪ B: 91 (46,9%)</li> <li>▪ C: 57 (29,4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobre: 35 (29%)</li> <li>▪ Standardowe: 76 (63%)</li> <li>▪ Słabe: 10 (8%)</li> <li>▪ Nieznane: 73</li> </ul>
FC	65 (40-86)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 60: 65 (33,2%)</li> <li>▪ 60-69: 73 (37,2%)</li> <li>▪ ≥ 70: 58 (29,6%)</li> </ul>	145 (74,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A – progresywne: 49 (25,0%)</li> <li>▪ B: 89 (45,4%)</li> <li>▪ C: 58 (29,6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobre: 36 (26%)</li> <li>▪ Standardowe: 91 (67%)</li> <li>▪ Słabe: 9 (7%)</li> <li>▪ Nieznane: 60</li> </ul>
Ogółem	65 (35-86)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 60: 254 (32,7%)</li> <li>▪ 60-69: 289 (37,2%)</li> <li>▪ ≥ 70: 234 (30,1%)</li> </ul>	573 (73,7%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A – progresywne: 191 (24,6%)</li> <li>▪ B: 352 (45,3%)</li> <li>▪ C: 234 (30,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dobre: 144 (29%)</li> <li>▪ Standardowe: 323 (65%)</li> <li>▪ Słabe: 33 (6%)</li> <li>▪ Nieznane: 277</li> </ul>
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami				
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymali zaplanowane leczenie, n (%)	Przerwali leczenie, ogółem, n (%)	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

LRF CLL4 (Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010, NCT00004218)

CHB		387	384 (99,2%)	3 (0,8%)	387 (100,0%)
F	783	194	187 (96,4%)	12 (6,2%)	194 (100,0%)
FC		196	193 (98,5%)	7 (3,6%)	196 (100%)
Ogółem <sup>^</sup>	783	777	764 (98,5%)	22 (2,8%)	777 (100,0%)

#### Wyniki

#### Analiza skuteczności:

##### FC vs CHB (N = 196 vs N = 387):

Analiza główna: odcięcie danych: 31 lipca 2006:

- OS, ogółem 67/196 vs 116/387, HR = 1,18 (95% CI: 0,92; 1,51), p = 0,2
  - 5-letni OS: 54% (44; 64) vs 59% (95%CI: 53; 66)
- PFS, ogółem mediana: 3 lata i 7 miesięcy (zakres: 2 lata i 11 miesięcy – 4 lata i 3 miesiące) vs 1 rok i 8 miesięcy (zakres: 1 rok i 6 miesięcy – 1 rok i 10 miesięcy), HR = 0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,00005
  - 5-letni PFS: 36% (95% CI: 28; 46) vs 10% (95% CI: 6; 15)
- Odpowiedź na leczenie (p<0,0001):
  - Liczba pacjentów poddanych ocenie: 182/196 (92,9%) vs 366/387 (94,6%)
  - Całkowita odpowiedź: 69/196 (35,2%) vs 26/387 (6,7%)
  - Częściowa odpowiedź guzkowa: 41/196 (20,9%) vs (18,3%)
  - Częściowa odpowiedź: 61/196 (33,1%) vs 71/387 vs 167/387 (43,2%)
  - Brak możliwości oceny: 14/196 (7,1%) vs 21/387 (5,4%)

##### Ocena w wybranych podgrupach<sup>^^</sup>, n/N, O-E, V

- OS
  - Ocena ryzyka/rokowanie:
    - Standardowa: 39/91 vs 48/156, O-E: 6,2, V = 20,4
    - Słaba: 6/9 vs 10/14, O-E: 2,3, V = 2,4
- PFS
  - Ocena ryzyka/rokowanie:
    - Standardowa: 61/91 vs 138/156, O-E: -40,3, V = 46,6
    - Słaba: 7/9 vs 14/14, O/E: -1,6, V = 4,8

Analiza uaktualniona<sup>^^^</sup>: odcięcie danych: styczeń 2015:

- 10-letni OS: 25% (95% CI: 19-32%) vs 27% (95% CI: 22; 31%)
- PFS, ogółem mediana: 40 miesięcy vs 20 miesięcy, HR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,63), p<0,0001

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

#### Uwagi

- W bazie *clinicaltrials.gov* badanie zostało opublikowane z numerem NCT000042118, natomiast w publikacji Catovsky 2007 został podany numer NCT 58585610
- Ocena ryzyka (rokowanie) została podzielona na 4 kategorie

LRF CLL4 (Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010, NCT00004218)

[Redacted]

- Z uwagi na założenia przedstawione w porównaniu pośrednim, w tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej w grupie otrzymujących terapię skojarzoną fludarabiną+ cyklofosfamidem (FC) vs w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących monoterapię chlorambucylem (CHB)

<sup>^</sup> przedstawione wartości procentowe zostały porównane do różnicy pomiędzy wszystkimi pacjentami w danej grupie, a liczbą pacjentów o nieznanym statusie oceny ryzyka/rokowanie;

<sup>^^</sup> [Redacted]

<sup>^^^</sup> zawarta w publikacji Else 2015

#### 16.17.4.7 MaBLe

Tabela 338. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MaBLe.

MaBLe (Michallet 2018; NCT01056510)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją fazy IV, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	bd.	Sponsor	Hoffmann-La Roche
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji w grupie B+R wyniosła 23,5 miesiąca, natomiast w grupie R+CHB 23,3 miesiące		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) rytuksymabu podawanego z bendamustyną nad rytuksymabem stosowanym z chlorambucylem we wpływie na częstość występowania potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) 2 miesiące po zakończeniu 6 cykli terapii;</li> <li>▪ przyjęto poziom istotności, <math>p &lt; 0,05</math></li> </ul>		
Punkty końcowe	<b>Główne:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) 2 miesiące po zakończeniu 6 cykli leczenia</li> </ul>		
Punkty końcowe	<b>Dodatkowe:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najlepsza odpowiedź na leczenie</li> <li>▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie</li> <li>▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>▪ przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ przeżycie wolne od objawów choroby</li> <li>▪ przeżycie wolne od zdarzenia</li> <li>▪ czas do rozpoczęcia II linii leczenia</li> <li>▪ remisja molekularna</li> <li>▪ ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

MaBLé (Michallet 2018; NCT01056510)

### Interwencja i komparatory

- B+R: rytuksymab 1. dnia cyklu + bendamustyna 1. i 2. dnia cyklu
- R+CHB: rytuksymab 1. dnia cyklu + chlorambucyl w dniach 1-7. cyklu

**Dawkowanie leków:** rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> od 2. do 6. cyklu; bendamustyna 90 mg/m<sup>2</sup> lub 70 mg/m<sup>2</sup> (odpowiednio u chorych wcześniej nieleczonych i z nawrotem choroby); chlorambucyl 10 mg/m<sup>2</sup>;

**Okres leczenia:** 6 cykli, po 28 dni każdy

Chorzy, którzy po zakończeniu leczenia w grupie R-Clb nie uzyskali całkowitej odpowiedzi (CR) mogli kontynuować chlorambucyl w monoterapii do momentu jej wystąpienia, nie dłużej niż przez 6 kolejnych cykli (24% chorych w grupie R-Clb otrzymało chlorambucyl przez > 6 cykli w momencie analizy interim)

**Przerwanie leczenia:** w momencie wystąpienia progresji choroby

**Dodatkowe leczenie:** wyjściowo u 98% chorych w grupie B+R i u 94% w grupie R-Chlor

### Populacja

Kryteria włączenia	Populacja					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktywna przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), w stadium B lub C w klasyfikacji Bineta (po zmianie protokołu do badania włączano również chorych w stadium A w klasyfikacji Binet wykazujących progresję choroby)</li> <li>▪ przeciwwskazania do leczenia fludarabiną, z powodu podeszłego wieku lub chorób współistniejących</li> <li>▪ brak terapii CLL lub nawrót choroby po 1 schemacie leczenia (występujący po co najmniej 12 miesiącach od otrzymania ostatniej dawki leków); po zmianie protokołu do badania wykluczono chorych otrzymujących w badaniu II linię leczenia, jednak jak zaznaczono pacjenci po I linii leczenia włączeni przed zmianą protokołu będą uwzględnieni w końcowych analizach</li> <li>▪ w ramach wcześniejszej terapii dozwolone leczenie rytuksymabem i/lub chlorambucylem</li> <li>▪ wiek ≥ 18 lat,</li> <li>▪ ECOG ≤ 2</li> </ul>					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nawrót choroby w okresie &lt; 12 miesięcy od pierwszej dawki rytuksymabu i/lub chlorambucylu w ramach I linii leczenia</li> <li>▪ planowane lub wykonane przeszczepienie komórek macierzystych</li> <li>▪ radioimmunoterapia w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii w badaniu</li> <li>▪ jakakolwiek inna terapia przeciwnowotworowa lub stosowanie glikokortykosteroidów w dawce ≥ 20 mg/dzień prednizolonu lub innego leku w dawce równoważnej</li> <li>▪ transformacja w agresywną postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek</li> </ul>					
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	ECOG, n/N (%)	Stopień zaawansowania choroby w klasyfikacji Bineta, n (%)	Status mutacji genu IGHV	Status mutacji 17p	
B+R (N = 121)	72 (41-86)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 62 (51%)</li> <li>▪ 1: 50 (41%)</li> <li>▪ 2: 9 (7%)</li> <li>▪ bd: 0 (0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 6 (5%)</li> <li>▪ B: 73 (60%)</li> <li>▪ C: 37 (31%)</li> <li>▪ bd: 5 (4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmutowany: 41 (34%)</li> <li>▪ Niezmutowany: 73 (60%)</li> <li>▪ Inne: 3 (3%)</li> <li>▪ Nie testowano: 4 (3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delecja heterozygotyczna: 10 (8%)</li> <li>▪ Niezmutowany: 110 (91%)</li> <li>▪ Nie testowano: 1 (1%)</li> </ul>	
R+CHB (N = 120)	72 (38-91)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0: 59 (49%)</li> <li>▪ 1: 51 (43%)</li> <li>▪ 2: 8 (7%)</li> <li>▪ bd: 2 (2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A: 8 (7%)</li> <li>▪ B: 66 (55%)</li> <li>▪ C: 43 (36%)</li> <li>▪ bd: 3 (3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmutowany: 46 (38%)</li> <li>▪ Niezmutowany: 59 (49%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Delecja heterozygotyczna: 3 (3%)</li> <li>▪ Niezmutowany: 114 (95%)</li> </ul>	

**MaBL** (Michallet 2018; NCT01056510)

- Inne: 8 (7%)
- Nie testowano: 3 (3%)
- Nie testowano: 7 (6%)

**Wyjściowe różnice między grupami**

Charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami

Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja oceny skuteczności klinicznej	Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy z $\geq 1$ dawką przepisanej lekczenia)	Ukończenie badania
B+R	121	121 (100%)	120 (99,2%)	92 (76,0%)
R+CHB	120	120 (100%)	120 (100%)	97 (80,8%)

**Wyniki****Skuteczność kliniczna R-Ben vs R-Clb (podgrupa chorych otrzymujących I linię leczenia: N = 121 vs N = 120)**

- CR potwierdzona biopsją: 24% vs 9,2%
- remisja molekularna (N = 112 vs N = 106): 57,1% vs 16,0%
- PFS [mies.]: mediana (95% CI): 39,6 (nie oszacowano) vs 29,9 (22,4; 34,4), HR = 0,525 (95% CI: 0,341; 0,809), p = 0,003
- OS [mies.]: mediana (95% CI): 43,8 (39,6; 43,8) vs nie oszacowano, HR = 0,994 (95% CI: 0,517; 1,911), p = 0,986
- przeżycie wolne od objawów choroby [mies.]: mediana (95% CI): 36,8 (nie oszacowano) vs 32,0 (nie oszacowano), p = 0,029
- przeżycie wolne od zdarzenia [mies.]: mediana (95% CI): 39,6 (nie oszacowano) vs 29,9 (21,9; 34,4), p = 0,006
- czas do rozpoczęcia II linii leczenia [mies.]: mediana (95% CI): nie oszacowano vs nie oszacowano, p = 0,037

**Bezpieczeństwo R-Ben vs R-Clb**

- nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla podgrupy chorych otrzymujących I linię leczenia

**Uwagi**

- w niniejszym raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla pacjentów otrzymujących I linię leczenia
- nie przedstawiono opis sposobu metody randomizacji; badanie przeprowadzono bez zaślepienia ocenianych interwencji
- ocena skuteczności – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę przypisaną leków

**16.17.4.8 RESONATE-2**Tabela 339. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania **RESONATE-2** (numer badania: PCYC-1115-CA).**RESONATE-2** (Burger 2015; Barr 2018; oraz doniesienie konferencyjne Barr 2021; NCT01722487, NCT01724346)

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2;B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	269 (w tym 20 w Polsce)	Sponsor	Pharmacyclics LLC
Okres obserwacji	▪ Analiza podstawowa (2015): Mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 miesiąca		

Calquence® (akalabrutynib) | w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową



**RESONATE-2 (Burger 2015; Barr 2018; oraz doniesienie konferencyjne Barr 2021; NCT01722487, NCT01724346)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza uaktualniona (2018): mediana okresu obserwacji wynosiła 29 miesięcy (maksimum 36 miesięcy)</li> <li>▪ Analiza uaktualniona (2021): mediana okresu obserwacji wynosiła 74,9 (zakres: 0,1-86,8) miesięcy</li> </ul>
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wielkość próby obliczono przy założeniu HR = 0,50 dla oceny głównego punktu końcowego PFS w porównaniu grupy Ibr vs CHB</li> <li>▪ Przy założeniu istotności <math>\alpha = 0,025</math> (jednostronny test log-rank), oszacowano, że potrzeba 81 zdarzeń (zgon lub progresja choroby), aby zapewnić moc statystyczną na poziomie 85%</li> </ul>
<b>Analiza statystyczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W badaniu nie zaplanowano analizy <i>interim</i></li> <li>▪ Do analizy głównej (z.ang <i>primary analysis</i>) założono wykorzystanie dwustronnego testu log-rank stratyfikowanego według dwóch czynników randomizacji: skali ECOG (0 lub 1 vs 2) i zaawansowania choroby według skali Rai (stopnie: ≤II vs III lub IV)</li> <li>▪ ORR analizowano za pomocą testu chi-kwadrat Cochraana-Mentela-Haenszela stratyfikowanego według dwóch czynników randomizacji</li> <li>▪ Z powodu niewielkiej liczby zdarzeń, OS analizowano za pomocą niestratyfikowanego testu log-rank</li> <li>▪ Wskaźnik trwałej poprawy parametrów hematologicznych analizowano za pomocą testu chi-kwadrat dla oceny efektywności leczenia</li> <li>▪ Analizy QOL oparto na proporcji pacjentów z klinicznie istotnymi zmianami w wynikach w porównaniu do wartości wyjściowych (<math>\geq 3</math> w skali FACIT).</li> <li>▪ Do oceny QOL wykorzystano także zależne od czasu modele mieszane dla wielokrotnych pomiarów (z.ang. <i>time-dependent mixed-models repeated measures analysis</i>)</li> </ul>
	<p><b>Główne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC, z. ang. <i>independent review committee</i>) zgodne z kryteriami iwCLL, przy czym zmiany związane z limfocytozą wynikającą z leczenia przy braku innych klinicznych, radiologicznych (tomografia komputerowa) lub laboratoryjnych dowodów na progresję choroby nie były uznawane jako wskaźniki progresji choroby</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie (ORR) definiowana jako całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub progresja choroby</li> <li>▪ Wskaźnik trwałej poprawy parametrów hematologicznych (z.ang. <i>the rate of sustained improvement in hematologic variables</i>) definiowany jako wzrost parametrów hematologicznych utrzymujący się przez co najmniej 56 dni bez dokonywania transfuzji lub podawania czynników wzrostu, mierzony przez: wzrost liczby PLT lub ANC o co najmniej 50 % lub w przypadku hemoglobiny wzrost od wartości początkowej o <math>\geq 2</math>g/dl lub w przypadku pacjentów z początkową cytopenią wzrost poziomu hemoglobiny o ponad 11 g/dl, liczbę PLT o ponad 100 000/m<sup>3</sup> lub ANC o ponad 1500/m<sup>3</sup></li> <li>▪ Jakość życia (QOL): oceniana przez kwestionariusz FACIT</li> <li>▪ Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ocena zdarzeń niepożądanych i parametrów laboratoryjnych</li> <li>○ Nasilenie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.03.</li> <li>○ Nasilenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami iwCLL</li> </ul> </li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ibr:</b> monoterapia ibrutinibem podawanym doustnie w dawce 420 mg raz dziennie do momentu progresji choroby lub pojawienia się niedopuszczalnych skutków toksycznych</li> <li>▪ <b>CHB:</b> monoterapia chlorambucylem do momentu progresji choroby związanej z brakiem odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak pełnej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi, określanej przez badacza lub pojawienia się niedopuszczalnych skutków toksycznych:</li> </ul>

**RESONATE-2 (Burger 2015; Barr 2018; oraz doniesienie konferencyjne Barr 2021; NCT01722487, NCT01724346)**

- o 12 28-dniowych cykli
- o Dawka: 0,5 mg/kg mc w 1. i 15. dniu każdego cyklu
- o Dopuszczono zwiększenie dawki do maksimum 0,8 mg/kg mc w przypadku braku niedopuszczalnych skutków toksycznych

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek: ≥65 lat</li> <li>▪ Wcześniej leczona CLL lub SSL wymagający leczenia</li> <li>▪ Wynik w skali ECOG: ≤2</li> <li>▪ ANC: ≥1000 komórek/m<sup>3</sup></li> <li>▪ PLT: ≥50 000/m<sup>3</sup></li> <li>▪ Odpowiednia wydolność wątroby i nerek</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z delecją chromosomu 17p13.1</li> </ul>					
Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]; (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	Diagnoza, n (%)	III lub IV stopień wg klasyfikacji Rai	Liczba chorych z delecją 11q22.3 n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem <i>IGHV</i>
<b>Ibr (N = 136)</b>	73 (65-89)	88 (64,7%)	CLL:123 (90,4%) SLL:13 (9,6%)	60 (44,1%)	29 (21,3%)	58 (42,6%)
<b>CHB (N = 133)</b>	72 (65-90)	81 (60,9%)	CLL:126 (94,7%) SLL: 7 (5,3%)	62 (46,6%)	25 (18,8%)	60 (45,1%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami					
Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymali leczenie i zostali uwzględnieni w analizie skuteczności, n (%)	Przerwali leczenie ogółem, n (%)	Zostali wykluczeni z badania ogółem, n (%)	Kontynuowali leczenie w czasie zakończenia badania, n (%)
<b>Ibr</b>		136	135 (99,3%)	17 (12,5%)	4 (2,9%)	131 (96,3%)
<b>CHB</b>	269	133	132 (99,2%)	79 (59,4%)	18 (13,5%)	114 (85,7%)
<b>Ogółem<sup>^</sup></b>		<b>269</b>	<b>267 (99,3%)</b>	<b>96 (35,7)</b>	<b>22 (8,2%)</b>	<b>245 (91,1%)</b>

**Wyniki****Analiza skuteczności:****Populacja ogólna ITT: Ibr vs CHB (N = 135 vs N = 133) – analiza podstawowa (2015):**▪ **Ocena niezależnej komisji IRC:**

- o PFS ogółem, mediana [miesiące]: NO vs 18,9, HR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,28); p<0,001
- o 18 miesięczny PFS: 90% vs 52%
- o OS ogółem, mediana: NO vs NO, HR = 0,16; 95% CI: 0,05; 0,56); p = 0,001
- o 2-letnie OS: 98% vs 85%

**RESONATE-2 (Burger 2015; Barr 2018; oraz doniesienie konferencyjne Barr 2021; NCT01722487, NCT01724346)**

## o Ocena odpowiedzi na leczenie :

- ORR: 86/136 (63,2%) vs 35/133 (26,3%)
- Całkowita odpowiedź lub całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją parametrów morfologii krwi (z.ang. *complete response with incomplete blood-count recovery*): 4/136 (2,9%) vs 2/133 (1,5%)
- Częściowa odpowiedź guzkowa: 1/136 (0,7%) vs 0/133 (0,0%)
- Częściowa odpowiedź: 77 (56,6%) vs 34 (25,6%)
- Częściowa odpowiedź z limfocytozą: 4/136 (2,9%) vs 0/133 (0,0%)
- Choroba stabilna: 10/136 (7,4%) vs 46/133 (34,6%)
- Progresa choroby: 0/136 (0,0%) vs 13/133 (9,8%)

▪ **Ocena badaczy:**

- o PFS ogółem, mediana [miesiące]: NO vs 15,0, HR = 0,09 (95% CI: 0,04; 0,17), p<0,001

**Ocena skuteczności w wybranych populacjach;**

[liczba pacjentów ze zdarzeniem/liczba pacjentów w podgrupie (%); HR (95% CI)]:

## ▪ PFS

**Populacja ogólna ITT: Ibr vs CHB (N = 135 vs N = 133) – analiza uaktualniona (2018):**

- 24- miesięczny PFS 89% vs 34%, HR = 0,121 (95 %CI: 0,074; 0,198); p<0,0001

## ▪ Ocena odpowiedzi na leczenie:

o populacja ITT:

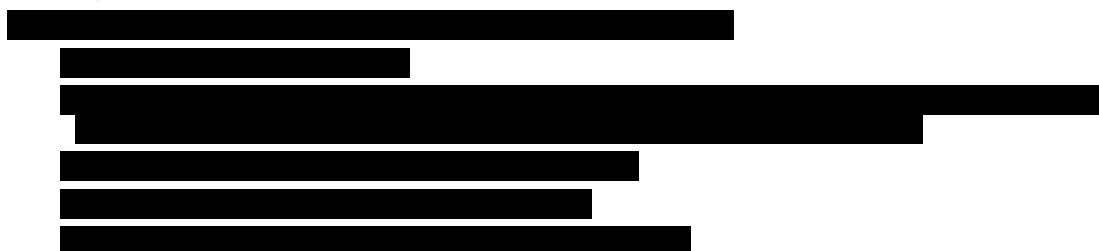
- ORR: 125/136 (91,9%)
- Całkowita odpowiedź lub całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją parametrów morfologii krwi (z.ang. *complete response with incomplete blood-count recovery*):25/136 (18,4%)
- Częściowa odpowiedź guzkowa: 1/136 (0,7%)
- Częściowa odpowiedź: 97/136 (71,3%)
- Częściowa odpowiedź z limfocytozą: 2/136 (1,5%)

**Ocena skuteczności w wybranych populacjach:**

## ▪ 24- miesięczny PFS



## ▪ Ocena odpowiedzi na leczenie:

**Populacja ogólna ITT: Ibr vs CHB (N = 135 vs N = 133) – analiza uaktualniona (2021):**

- Po 7- letniej obserwacji – mediana okresu obserwacji: 74,9 (zakres 0,1-86,8) odnotowano istotną korzyść PFS u pacjentów leczonych Ibr vs CHB, HR = 0,160 (95% CI: 0,111; 0,230)
- 6,5- letni PFS: 61% vs 9%
- 6,5 – letni OS: 78% w grupie pacjentów otrzymujących Ibr
- ORR: 92% w grupie pacjentów otrzymujących Ibr

RESONATE-2 (Burger 2015; Barr 2018; oraz doniesienie konferencyjne Barr 2021; NCT01722487, NCT01724346)

- o Całkowita odpowiedź lub całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją morfologii krwi – wzrost o 34% (w grupie Ibr)

Ocena skuteczności w wybranych populacjach:

[REDACTED]

**Analiza bezpieczeństwa:** nie wykorzystano wyników bezpieczeństwa tego badania w porównaniu pośrednim (brak wyników oceny bezpieczeństwa lub brak możliwości uwzględnienia prezentowanych wyników w sieci porównania pośredniego)

#### Uwagi

- Po zakończeniu badania o numerze PCYC-1115-CA (RESONATE 2) wszyscy pacjenci, którzy pozostali w badaniu zostali przeniesieni do rozszerzonego badania o numerze PCYC-1116-CA w celu długoterminowej obserwacji i leczenia Ibr, jako terapią właściwą

## 16.17.5 Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej w populacji chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową

### 16.17.5.1 MURANO

Tabela 340. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MURANO.

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020			
Metodyka			
Rodzaj badania	międzynarodowe badanie 3 fazy z randomizacją		
Zaslepienie	brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	109	Sponsor	Genentech i AbbVie
Okres obserwacji	<p>Seymour 2018: mediana: 23,8 (zakres: 0,0-37,4) miesięcy; wśród pacjentów, którzy ukończyli zaplanowane leczenie: V+R – mediana 24,8 miesiąca, B+R – mediana 22,1 miesiąca</p> <p>Kater 2019: mediana: 36,0 miesięcy</p> <p>Kater 2020: mediana: 48 miesięcy</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że próba 370 pacjentów, u których nastąpiłoby 186 zdarzeń określonych jako progresja choroby, nawrót schorzenia lub zgon, wystarczyłaby do wykrycia obniżenia ryzyka progresji lub zgonu o 34% (V+R vs B+R, HR = 0,66) z 80% mocy statystycznej przy założonym dwustronnym poziomie alfa 0,05.</p>		
Analiza statystyczna	<p>Seymour 2018: W celu określenia potencjalnego wpływu różnic w modelowaniu lub podejścia do cenzorowania przeprowadzono 3 analizy wrażliwości PFS ocenianego przez badaczy oraz niezależną komisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ test log-rank bez stratyfikacji;</li> <li>▪ analizy PFS cenzorowane w momencie rozpoczęcia terapii CLL nieprzewidzianej w protokole badania przed spełnieniem kryteriów progresji choroby by ocenić potencjalny wpływ kolejnych terapii na oszacowania skali efektów terapii;</li> <li>▪ analizy PFS ze zgonem lub progresją choroby cenzorowanymi w momencie ostatniej odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej po &gt; 1 ominiętej zaplanowanej ocenie.</li> </ul> <p>W celu wprowadzenia poprawki na wielokrotne testowanie, zaplanowano hierarchiczne testowanie 3 kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w następującej kolejności: odsetek odpowiedzi całkowitych lub odpowiedzi całkowitych z niecałkowitą odnową hematologiczną oceniane przez niezależną komisję, odsetek odpowiedzi ogółem oceniane przez niezależną komisję oraz przeżycie całkowite. Ponieważ badanie osiągnęło założone cele dla pierwszorzędowego punktu końcowego, przeprowadzono formalne porównanie statystyczne odpowiedzi klinicznej lub odpowiedzi całkowitej bez pełnej odnowy hematologicznej pomiędzy dwoma grupami przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,05 przy użyciu stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela. Różnice nie były istotne statystycznie, stąd wartości p dla kolejnych punktów końcowych w hierarchii mogą być traktowane jako jedynie opisowe.</p> <p>Rozkład dla punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii, zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.</p> <p>Kater 2019: wszystkie wartości p w analizie są opisowe ze względu na brak zastosowania funkcji rozdziału alfa. Do analizy punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) użyto metody Kaplana-Meiera. Do porównań PFS i OS pomiędzy ramionami zastosowano test log-rank i model regresji Coxa proporcjonalnych hazardów ze stratyfikacją ze względu na status del17p, status ryzyka i region geograficzny.</p>		

## MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020

Kater 2020: wszystkie wartości p w analizie są opisowe ze względu na brak zastosowania funkcji rozdziału alfa. Do analizy punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (*time-to-event*) użyto metody Kaplana-Meiera. Do porównań PFS i OS pomiędzy ramionami zastosowano test log-rank i model regresji Coxa proporcjonalnych hazardów.

## Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- PFS oceniane przez badacza (w ramach uzupełnienia głównej analizy oceniane było także PFS oceniane przez niezależną komisję)

## Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty  
końcowe

- odsetek najlepszych stwierdzonych przez badacza odpowiedzi klinicznych (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita bez pełnej odnowy hematologicznej, odpowiedź częściowa guzkowa i odpowiedź częściowa)
- odsetki odpowiedzi ogółem, odpowiedzi całkowitych, odpowiedzi całkowitych bez pełnej odnowy hematologicznej, odpowiedzi częściowych guzkowych, odpowiedzi częściowych podczas oceny odpowiedzi po zakończeniu terapii skojarzonej, oceniane przez niezależną komisję
- OS
- EFS (przeżycie bez zdarzenia określonego jako progresja/nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcie następnej linii terapii)
- Długość trwania odpowiedzi klinicznej
- Czas do rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwko CLL nieprzewidzianej w protokole lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Odsetek pacjentów bez stwierdzonej minimalnej choroby resztkowej
- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta: MDASI, EORTC QLQ-C30 i QLQ-CLL16
- Bezpieczeństwo

## Interwencja i komparatory

## V+R (wenetoklaks + rytuksymab)

## B+R (bendamustyna + rytuksymab)

okres stopniowego zwiększania dawki<sup>^</sup>:

- tydzień 1: **wenetoklaks** 20 mg/d p.o.
- tydzień 2: **wenetoklaks** 50 mg/d p.o.
- tydzień 3: **wenetoklaks** 100 mg/d p.o.
- tydzień 4: **wenetoklaks** 200 mg/d p.o.
- tydzień 5: **wenetoklaks** 400 mg/d p.o.

etap leczenia skojarzonego (w 28-dniowych cyklach)  
(po 7 dniach przyjmowania wenetoklaksu w dawce 400 mg/d bez zaburzeń elektrolitowych):

- **wenetoklaks**: 400 mg/d p.o.
- **rytuksymab**:
  - 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cyklu 1
  - 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6

etap monoterapii:

- **wenetoklaks**: 400 mg/d p.o. do ukończenia 2 lat terapii od rozpoczęcia leczenia skojarzonego

- **bendamustyna**: 70 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2 kolejne dni każdego z 28-dniowych cykli 1-6

- **rytuksymab**:
  - 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cyklu 1
  - 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1 cykli 2-6

<sup>^</sup> początkowo (do 10 czerwca 2014) wenetoklaks w dawce 20 mg był stosowany jedynie pierwszego dnia tygodnia 1, a następnego dnia stosowano dawkę 50 mg, okres zwiększania dawki trwał 4 tygodnie; łącznie 10 pacjentów przyjmowało wenetoklaks w dawce 20 mg przez 1 dzień, 2 pacjentów przez 2 dni, 2 pacjentów przez 6 dni, a jeden pacjent omyłkowo rozpoczął terapię od dawki 100 mg;

<sup>&</sup> u osób otyłych zalecane jest obliczanie powierzchni ciała na podstawie ich masy ciała, w tym przypadku dozwolone jest empiryczne dostosowanie dawki.

**MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020**

Dozwolone terapie dodatkowe:

- dowolne leki/suplementy przyjmowane przez pacjenta w okresie od 28 dni przed rozpoczęciem badania do zakończenia badanej terapii
- pacjenci stosujące doustne środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą lub inne leczenie podtrzymujące powinni kontynuować przyjmowanie tych środków przez okres badania lub co najmniej 30 dni po ostatniej dawce badanej terapii lub co najmniej rok po ostatniej dawce rytuksymabu, którekolwiek nastąpiłoby później
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie niezbędnej terapii wspomagającej zgodnie z lokalnymi wytycznymi (np. erytropoetyna); G-CSF może być stosowany jako profilaktyka pierwotna w każdym cyklu terapii wg wytycznych ASCO lub lokalnej praktyki
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie leków przeciwwymiotnych; zalecane są szczególnie przed wlewem bendamustyny (np. dolasetron, ondansetron) lub według lokalnej praktyki klinicznej
- premedykacja przed wlewem rytuksymabu:
  - paracetamol (650-1000 mg) co najmniej 30 minut przed początkiem każdej infuzji
  - difenhydramina (25-50 mg) ok. 30 minut przed początkiem pierwszej infuzji, a przed kolejnymi infuzjami podawanie difenhydraminy jest obowiązkowe, poza przypadkami spełniania warunków: brak wystąpienia reakcji związanej z infuzją o stopniu > 1 oraz brak przerw we wlewie (możliwe jest także zastosowanie innego leku przeciwhistaminowego, stosując się do opisanych wytycznych)
  - do rozważenia: pojedyncza dawka hydrokortyzonu (do 100 mg lub równoważna dawka metyloprednizolonu) podawana wraz z rytuksymabem
  - do rozważenia: wstrzymanie podawania leków przeciwnadciśnieniowych w okresie 12 godzin przed wlewem rytuksymabu
- terapia profilaktyczna i lecznicza zespołu rozpadu guza (TLS, z ang. *tumor lysis syndrome*), obejmująca leki obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi (np. allopuryinol, rasburykaza), nawadnianie oraz hospitalizację
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusowym, grzybiczym, bakteryjnym lub wywołanym przez *Pneumocystis*
- dozwolone jest stosowanie leków przeciwwirusowych w profilaktyce reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B w krajach, gdzie jest to standardowym postępowaniem

Terapie niedozwolone/stosowane ze wzmożoną ostrożnością

- jakakolwiek terapia stosowana w leczeniu CLL (inna niż przewidziana w badaniu), w tym leki cytotoksyczne, radioterapia, immunoterapia i glikokortykosteroidy stosowane systemowo
- leki antyretrowirusowe
- terapia hormonalna (inna niż antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu)
- glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo podczas badania lub w okresie 7 dni przed pierwszą dawką badanej terapii, z wyjątkiem:
  - glikokortykosteroidów wziewnych w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
  - pojedynczych wlewów hydrokortyzonu przed infuzjami rytuksymabu
  - glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo
  - glikokortykosteroidów stosowanych w terapii zastępczej wrodzonego lub nabytego ich niedoboru
- inhibitory lub induktory CYP1A2
- szczepionki żywe zawierające wirusy w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii, w trakcie badania oraz po zakończeniu badanej terapii do normalizacji poziomu limfocytów B
- leki niedozwolone podczas okresu zwiększania dawki wenetoklaksu i stosowane ze szczególną ostrożnością po osiągnięciu docelowej dawki wenetoklaksu:
  - silne i umiarkowane inhibitory CYP3A (przy jednoczesnym stosowaniu z wenetoklaksem zalecane zmniejszenie dawki 2-krotne lub 4-krotne odpowiedni dla umiarkowanych i silnych inhibitorów; przez 3 dni po zakończeniu stosowania tych środków nie należy zwiększać dawki wenetoklaksu)
  - silne i umiarkowane induktory CYP3A

**MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020**

- leki stosowane ze wzmożoną ostrożnością:
  - warfaryna
  - słabe induktory/inhibitory CYP3A
  - substraty/inhibitory P-gp
  - substraty/inhibitory BCRP
  - substraty/inhibitory OATP1B1 i OATP1B3
- zabronione produkty spożywcze:
  - grejpfrut oraz sok z grejpfruta i inne produkty go zawierające
  - pomarańcze oraz marmolady je zawierające
  - karambola

	Populacja
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ diagnoza nawrotowej lub opornej na leczenie CLL wg kryteriów iwCLL z 2008 r.</li> <li>▪ wcześniejsze leczenie 1-3 liniami terapii, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie z współczesnymi wytycznymi           <ul style="list-style-type: none"> <li>– w przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab</li> <li>– pacjentów leczonych wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące</li> </ul> </li> <li>▪ pacjent spełnia kryteria rozpoczęcia terapii w opinii Badacza</li> <li>▪ ECOG 0-1</li> <li>▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego niezależna od stosowania czynników wzrostu lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych w czasie 2 tygodni skryningu (poza przypadkami cytopenii wynikającej z zajęcia szpiku w przebiegu CLL):           <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba płytek krwi <math>\geq 75\ 000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math> w przypadku zajęcia szpiku kostnego w przebiegu CLL);</li> <li>– liczba neutrofilii <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>;</li> <li>– poziom hemoglobiny <math>\geq 9\ \text{g/dl}</math></li> </ul> </li> <li>▪ odpowiednia czynność wątroby i nerek:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– klirens kreatyniny <math>\geq 50\ \text{ml/min}</math>;</li> <li>– aktywność AST i ALT <math>\leq 3 \times \text{GGN}</math> (górną granicą normy);</li> <li>– poziom bilirubiny <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math>;</li> <li>– PT i APTT nieprzekraczające 1,2-krotności normy dla danego ośrodka (pacjenci z podwyższonym PT i stwierdzoną obecnością antykoagulanta toczeniowego mogą być włączeni do badania po konsultacji z osobą nadzorującą badanie)</li> </ul> </li> <li>▪ włączane kobiety powinny być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej, co najmniej rok po menopauzie lub mieć stwierdzony ujemny wynik testu ciążowego</li> <li>▪ pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas badania oraz w okresie 30 dni po zakończeniu badanego leczenia lub 12 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem, którekolwiek wystąpiłoby wcześniej</li> <li>▪ pacjenci płci męskiej (niepoddani w przeszłości wazektomii) powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas badania oraz w okresie 3 miesięcy po zakończeniu badanego leczenia lub 12 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem, którekolwiek wystąpiłoby wcześniej</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ transformacja CLL do postaci agresywnego chłoniaka lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>▪ zastosowanie allo-HSCT w przeszłości</li> <li>▪ niekontrolowana autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym</li> <li>▪ nietolerancja leczenia bendamustyną w wywiadzie lub obecność innych przeciwwskazań do jej stosowania</li> <li>▪ ciężka (tj. wymagająca trwałego przerwania terapii rytuksymabem) alergia lub reakcja anafilaktyczna na rytuksymab w wywiadzie</li> </ul>



MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020

- stwierdzone zakażenie wirusem HIV
- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (serologia HBsAg+)
  - pacjenci z zakażeniem utajonym lub zakażeniem w wywiadzie (serologia HBcAb+ i HBsAg-) mogą być włączeni do badania pod warunkiem niewykrywalnego poziomu HBV DNA (wymagana jest zgoda na comiesięczne badanie PCR w kierunku obecności HBV DNA)
- wirusowe zapalenie wątroby typu C (obecność przeciwciał anty-HCV)
  - możliwe jest włączenie pacjentów z obecnymi przeciwciałami anty-HCV pod warunkiem ujemnego testu PCR wykrywającego HCV RNA
- konieczność stosowania warfaryny (pacjenci mogą być włączeni pod warunkiem możliwości zamiany warfaryny na alternatywny lek przeciwkrzepliwy)
- stosowanie przeciwciała monoklonalnego w leczeniu CLL w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badanej terapii
- pacjenci otrzymujący którykolwiek z wymienionych środków w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii: jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, radioterapia i stosowanie steroidów w leczeniu przeciwnowotworowym, jakiegokolwiek terapie eksperymentalne, w tym leki celowane o małej masie cząsteczkowej
- klinicznie istotne zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia  $\geq 2$  po nieustępujące którejkolwiek z wcześniejszych terapii
- stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak flukonazol, ketokonazol i klarytromycyna) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- stosowanie wenetoklaksu w wywiadzie
- spożywanie grejfruta, pomarańczy gorzkiej (lub przetworów zawierających ten owoc) lub karamboli w okresie 3 dni przed pierwszą dawką badanej terapii
- objawy niewydolności serca o nasileniu  $\geq 3$  wg NYHA
- znaczące choroby nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne, immunologiczne, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby, które w opinii Badacza mogłyby ograniczyć możliwość udziału pacjenta w badaniu lub znacząco wpływać na interpretację uzyskanych wyników
- duża operacja chirurgiczna w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- ciąża lub karmienie piersią
- obecność w wywiadzie nowotworu złośliwego, który mógłby ograniczyć możliwość przestrzegania protokołu badania lub wpływać na interpretację wyników
  - do badania mogą być włączani pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem *in situ* szyjki macicy leczonymi w przeszłości z intencją wyleczenia oraz
  - pacjenci z innymi nowotworami, wyleczeni przy użyciu leczenia chirurgicznego lub radioterapii bez wznowy przez  $\geq 5$  lat bez dalszego leczenia
- zespół niedożywienia lub stan uniemożliwiający żywienie dojelitowe
- stwierdzona alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasburakazę
- objawy innych klinicznie istotnych niekontrolowanych schorzeń, w tym niekontrolowanych zakażeń ogólnoustrojowych (wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych)
- stosowanie jakiegokolwiek szczepionki żywej w ciągu 28 dni przed randomizacją

Charakterystyka populacji, cz. I	Płeć męska, n (%)	Wiek, mediana (min-max) [lata]	ECOG, n (%)	Stadium wg Raia w momencie diagnozy, n (%)	Stwierdzona oporność na fludarabinę, n (%)	Klirens kreatyniny, n (%)
V+R, N = 194	136 (70,1%)	64,5 (28-83)	0 – 111 (57,2%)	0-II – 88 (67,7%)	tak- 27 (14,1%) nie – 164 (85,9%) N = 191	< 50 ml/min – 6 (3,1%) $\geq 50$ ml/min – 188 (96,9%)
			1 – 82 (42,3%) 2 – 1 (0,5%)	III-IV – 30 (23,1%) nieznane – 12 (9,2%) N = 130		

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020

<b>B+R, N = 195</b>	151 (77,4%)	66,0 (22-85)	0 – 108 (55,7%) 1 – 84 (43,3%) 2 – 2 (1,0%) (N = 194)	0-II – 103 (73,6%) III-IV – 18 (12,9%) nieznane – 19 (13,6%) N = 140	tak – 30 (15,5%) nie – 164 (84,5%) N = 194	< 50 ml/min – 10 (5,1%) ≥ 50 ml/min – 185 (94,9%)
<b>Charakterystyka populacji, cz. II</b>	<b>Ryzyko zespołu lizy guza przy ocenie początkowej, n (%)</b>	<b>Liczba neutrofilii &lt; 25 × 10<sup>9</sup>/l, n (%)</b>	<b>Liczba płytek krwi [× 10<sup>9</sup>/l]</b>	<b>Poziom hemoglobiny [g/dl]</b>	<b>Status del17p, n (%)</b>	<b>Status mutacji TP53, n (%)</b>
<b>V+R, N = 194</b>	wysokie – 54 (27,8%) umiarkowane – 106 (54,6%) niskie – 34 (17,5%)	65 (33,5%)	mediana (min-max) – 113,0 (13,0-419,0) < 100: 42,8%	mediana (min-max) – 11,4 (5,5-16,7) < 10: 31,4%	obecna – 46 (26,6%) nieobecna – 127 (73,4%) N = 173	obecna – 48 (25,0%) brak mutacji – 144 (75,0%) N = 192
<b>B+R, N = 195</b>	wysokie – 55 (28,2%) umiarkowane – 106 (54,6%) niskie – 34 (17,5%)	61 (31,3%)	mediana (min-max) – 123,5 (11,0-457,0) < 100: 33,5%	mediana (min-max) – 12,0 (6,8-16,1) < 10: 19,1%	obecna – 123 (72,8%) nieobecna – 123 (72,8%) N = 169	obecna – 51 (27,7%) brak mutacji – 133 (72,3%) N = 184
<b>Charakterystyka populacji, cz. III</b>	<b>Status del17p i mut. TP53, n (%)</b>	<b>Status mutacji IGHV, n (%)</b>	<b>Status ryzyka<sup>^</sup> określony w celu stratyfikacji, n (%)</b>	<b>Liczba wcześniejszej linii terapii CLL, n (%)</b>	<b>Rodzaj wcześniejszej stosowanej terapii, n (%)</b>	
<b>V+R, N = 194</b>	del17p bez mut. TP53 – 24 (14,0%) mut. TP53 bez del17p – 19 (11,1%) obecność obu aberracji – 22 (12,9%) N = 171	zmutowane – 53 (29,4%) niezmutowane – 123 (68,3%) status nieznan – 4 (2,2%) N = 180	wysokie – 109 (56,2%) niskie – 84 (43,3%)	1 – 111 (57,2%) 2 – 57 (29,4%) 3 – 22 (11,3%) > 3 – 4 (2,1%)	leki alkilujące – 182 (93,3%) analogi puryny – 157 (80,5%) przeciwciała anty-CD20 – 153 (78,5%) inhibitory receptorów limfocytów B (BCR) – 5 (2,6%)	
<b>B+R, N = 195</b>	del17p bez mut. TP53 – 18 (11,4%) mut. TP53 bez del17p – 23 (14,6%) obecność obu aberracji – 22 (13,9%) N = 158	zmutowane – 51 (28,3%) niezmutowane – 123 (68,3%) status nieznan – 6 (3,3%) N = 180	wysokie – 118 (60,5%) niskie – 75 (38,5%)	1 – 117 (60,0%) 2 – 43 (22,1%) 3 – 34 (17,4%) > 3 – 1 (0,5%)	leki alkilujące – 185 (95,4%) analogi puryny – 158 (81,4%) przeciwciała anty-CD20 – 148 (76,3%) inhibitory receptorów limfocytów B (BCR) – 3 (1,5%)	

<sup>^</sup> status wysokiego ryzyka zdefiniowano jako spełnianie co najmniej jednego z wymienionych kryteriów: obecność del17p, brak odpowiedzi na protokół leczenia pierwszej linii obejmujący chemioterapię, nawrót choroby w okresie 12 miesięcy po chemioterapii lub 24 miesięcy po immunochemioterapii; status ryzyka 1 pacjenta z grupy V+R i 2 z grupy B+R nie był znany.

**Wyjściowe różnice między grupami**

Według autorów charakterystyka demograficzna i kliniczna była dobrze zbalansowana między grupami.

**Przeptyw chorych**

Skryning	Randominizacja	Nie otrzymali zaplanowanego leczenia	Otrzymali co najmniej jedną dawkę co	Zakończyli leczenie przedwcześnie	Ukończyli/wciąż otrzymywali
----------	----------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020

			najmniej 1 leku (V, R lub B)	zaplanowane leczenie
V+R	194	489	194 (187 otrzymało leczenie skojarzone V+R)	<p>48 przerwało leczenie V</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 – podczas etapu zwiększania dawki: 2- zgon, 2- zdarzenia niepożądane, 2- inne powody</li> <li>9 – podczas etapu leczenia skojarzonego: 1- progresja choroby, 6- zdarzenia niepożądane, 2- inne powody (wg publikacji Kater 2019 i Kater 2020 podczas etapu zwiększania dawki oraz leczenia skojarzonego 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a 3 z innych nieokreślonych powodów)</li> <li>Seymour 2018: 33 – podczas etapu monoterapii: 9 – progresja/nawrót choroby, 16 – zdarzenia niepożądane, 8 – inne powody</li> <li>Kater 2019, Kater 2020: 49 – podczas etapu monoterapii: 21 – progresja choroby, 20 – zdarzenia niepożądane, 8 – inne powody</li> <li>13 przerwało leczenie B</li> <li>10 – zdarzenia niepożądane</li> <li>3 – inne powody</li> </ul> <p>Seymour 2018: 68 – ukończyli 2-letnie leczenie V 78 – dalej otrzymywali leczenie w momencie odcięcia danych Kater 2019, Kater 2020: 174- ukończyli etap leczenia skojarzonego 130 – ukończyli 2-letnie leczenie V Kater 2020: 42 – otrzymało co najmniej 1 kolejną linię terapii</p>
B+R	195		188	<p>27 przerwało leczenie B+R</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 – zgon</li> <li>6 – progresja/nawrót choroby</li> <li>11 – zdarzenia niepożądane</li> <li>7 – inne powody</li> </ul> <p>154 – ukończyli zaplanowane leczenie B+R 103 – otrzymało co najmniej 1 kolejną linię terapii</p>
Ogółem	389			-

## Wyniki

## Analiza skuteczności

Punkt końcowy	V+R N = 194	B+R, N = 195	HR (95% CI), p
<u>Analiza pierwotna</u> (Seymour 2018)			

## MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020

PFS oceniany przez badacza, mediana [miesiące]	NO (32 zdarzenia)	17 (114 zdarzeń)	HR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,25), p < 0,001
2-letni PFS oceniany przez badacza, % (95% CI)	84,9% (79,1%; 90,6%)	36,3% (28,5%; 44,0%)	-
			-

## Analiza po medianie 36 miesięcy okresu obserwacji (Kater 2019)

PFS oceniany przez badacza, mediana [miesiące]	NO	17,0	HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23), p < 0,001
3-letni PFS oceniany przez badacza, % (95% CI)	71,4% (64,8%; 78,1%)	15,2% (9,1%; 2,4%)	-

## Analiza po medianie 48 miesięcy okresu obserwacji (Kater 2020)

PFS, mediana [miesiące]	bd.	bd.	HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001
4-letni szacowany PFS, % (95% CI)	57,3% (49,4%; 65,3%)	4,6% (0,1%; 9,2%)	-

NO – nie osiągnięto

## Analiza bezpieczeństwa, VEN+R vs B+R

- SAEs ogółem: 90/194 (46,4%) vs 81/188 (43,1%)
  - Ciężkie zapalenie płuc: 16/194 (8,2%) vs 15/188 (8,0%)

**MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020**

- Ciężka gorączka: 5/194 (2,6%) vs 13/188 (6,9%)
- Ciężka niedokrwistość: 3/194 (1,5%) vs 5/188 (2,7%)
- AEs o nasileniu 3-4 stopnia: 90/194 (46,4%) vs 81/188 (43,1%)
  - Neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia: 114/194 (58,8%) vs 75/188 (39,9%)
  - Zapalenie płuc o nasileniu 3-4 stopnia: 10/194 (5,2%) vs 15/188 (8,0%)
  - Reakcje związane z wlewem o nasileniu 3-4 stopnia: 4/194 (2,1%) vs 10/188 (5,3%)
  - Niedokrwistość o nasileniu 3-4 stopnia: 22/194 (11,3%) vs 26/188 (13,8%)
- AEs prowadzące do zgonu: 10/194 (5,2%) vs 11/188 (5,9%)
- Zaparcia: 27/194 (13,9%) vs 39/188 (20,7%)
- Kaszel: 35/194 (18,0%) vs 31/188 (16,5%)
- Biegunka: 77/194 (39,7%) vs 31/188 (16,5%)
- Zmęczenie: 34/194 (17,5%) vs 39/188 (20,7%)
- Neutropenia: 118/194 (60,8%) vs 83/188 (44,1%)
- Nudności: 41/194 (21,1%) vs 64/188 (34,0%)
- Niedokrwistość: 30/194 (15,5%) vs 43/188 (22,9%)
- Zapalenie płuc: 18/194 (9,3%) vs 22/188 (11,7%)
- Gorączka: 29/194 (14,9%) vs 38/188 (20,2%)
- Wysypka: 14/194 (7,2%) vs 24/188 (12,8%)
- Trombocytopenia: 26/194 (13,4%) vs 42/188 (22,3%)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 43/194 (22,2%) vs 29/188 (15,4%)

**Uwagi**

- W tabeli podsumowano wyniki punktów końcowych skuteczności klinicznej i zdarzeń bezpieczeństwa, które uwzględniano w porównaniu pośrednim
- Data odcięcia danych dla analizy pierwotnej: 8 maja 2017 r. Publikacja *Seymour 2018* opisuje analizę główną ze względu na osiągnięcie określonych wcześniej wyników PFS podczas analizy *interim*.
- Data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2019*: 8 maja 2018 r.
- Data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2020*: 8 maja 2019 r. (dla analizy PFS, OS i bezpieczeństwa), 1 grudnia 2019 r. (dla analizy odpowiedzi na kolejną linię terapii).

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[BADANIA]	Badania w toku, ocena dodatkowego bezpieczeństwa
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	35
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	36
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	37
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	38
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	44
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych z metaanalizą, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu.....	45
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>ELEVATE-TN</i> .....	51
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> ; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	54
Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-TN</i> według skali ROB2.....	56
Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania <i>ELEVATE-TN</i> .....	59
Tabela 11. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, AKA vs OBI+CHB badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	63
Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do proponowanego i aktualnie obowiązującego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania <i>ELEVATE-TN</i> (ocena wiarygodności zewnętrznej) – chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego.....	69
Tabela 13. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .....	71
Tabela 14. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .....	72
Tabela 15. Dopuszczalne modyfikacje leczenia w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .....	72
Tabela 16. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .....	74
Tabela 17. Kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie iwCLL 2008 używane w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> ).....	76
Tabela 18. Przeżycie bez progresji choroby; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	78
Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	79
Tabela 20. PFS w ocenie badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	81
Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	81
Tabela 22. Przeżycie całkowite; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> ).....	82
Tabela 23. Odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	83
Tabela 24. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie IRC – analiza w wybranych podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> .....	85

Tabela 25 Odpowiedź kliniczna na leczenie oceniana przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> ). .....	86
Tabela 26. Niewykrywalne minimalne choroba resztkowa; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	88
Tabela 27. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	89
Tabela 28. Czas do następnego leczenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	89
Tabela 29. PROs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	90
Tabela 30. Jakiegokolwiek AEs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	91
Tabela 31. Poszczególne AEs – bez względu na stopień nasilenia i $\geq 3$ stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	92
Tabela 32. AEs $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	98
Tabela 33. Ciężkie AEs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	100
Tabela 34. Poszczególne SAEs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	101
Tabela 35. Poszczególne SAEs $\geq 3$ stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	102
Tabela 36. AEs prowadzące do zakończenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	104
Tabela 37. Zgony; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	104
Tabela 38. Kluczowe AEs – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	106
Tabela 39. Kluczowe AEs – w $\geq 3$ stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	108
Tabela 40. Zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . .....	109
Tabela 41. Badania RCT włączone do metaanalizy sieciowej; 1. linia. ....	111
Tabela 42. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; 1. linia. ....	112
Tabela 43 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla wcześniej nieleczonych systemowo CLL. ....	113
Tabela 44. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej (przepływ pacjentów). .....	115
Tabela 45 Podsumowanie oceny ryzyka błędów systematycznych przy użyciu narzędzia RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego w pierwszej linii leczenia CLL. ....	118
Tabela 46. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	125
Tabela 47 Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii w zakresie cech demograficznych. ....	136
Tabela 48. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii w zakresie cech cytogenetycznych. ....	139
Tabela 49. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii: stopień zaawansowania CLL. ....	147



Tabela 50. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	159
Tabela 51. Interwencje porównywane w badaniach uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w sieci	162
Tabela 52. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.	165
Tabela 53. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.	166
Tabela 54. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna)^ w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych; 1 linia.	166
Tabela 55. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; 1 linia.	167
Tabela 56. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.	169
Tabela 57. Opcja <i>cross-over</i> w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; 1. linia.	172
Tabela 58. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	174
Tabela 59. [REDACTED]	
[REDACTED]	177
Tabela 60. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	178
Tabela 61. [REDACTED]	
[REDACTED]	180
Tabela 62. [REDACTED]	
[REDACTED]	182
Tabela 63. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	182
Tabela 64. [REDACTED]	
[REDACTED]	184
Tabela 65. [REDACTED]	
[REDACTED]	186

---

Tabela 66. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 187

Tabela 67. [redacted]  
[redacted] ..... 188

Tabela 68. [redacted]  
[redacted] ..... 190

Tabela 69. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 191

Tabela 70. [redacted]  
[redacted] ..... 193

Tabela 71. [redacted]  
[redacted] ..... 196

Tabela 72. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 196

Tabela 73. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 198

Tabela 74. [redacted]  
[redacted] ..... 199

Tabela 75. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 200

Tabela 76. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 201

Tabela 77. [redacted]  
[redacted] ..... 203

Tabela 78. [redacted]  
[redacted]  
[redacted] ..... 204

Tabela 79. [REDACTED]	
[REDACTED]	
.....	205
Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza podstawowa). .....	208
Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	208
Tabela 82. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	210
Tabela 83. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	212
Tabela 84. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	213
Tabela 85. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	215
Tabela 86. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2). .....	217
Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	218
Tabela 88. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	219
Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim OS, populacja ogólna badań. ....	221
Tabela 90. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	222
Tabela 91. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza OS w populacji ogólnej badań. ....	223
Tabela 92. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań. ....	225
Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań. ....	226
Tabela 94. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań. ....	228

Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna. ....	230
Tabela 96. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna. ....	231
Tabela 97. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna. ....	232
Tabela 98. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	233
Tabela 99. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	234
Tabela 100. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	235
Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	236
Tabela 102. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	237
Tabela 103. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	238
Tabela 104. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	239
Tabela 105. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	240
Tabela 106. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania trombocytopenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ...	241
Tabela 107. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	243
Tabela 108. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	243
Tabela 109. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	244
Tabela 110. Charakterystyka metodyki badania <i>ELEVATE-RR</i> . ....	246
Tabela 111. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> . ....	247
Tabela 112. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla opornej na leczenie lub nawrotowej CLL. ....	248
Tabela 113. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-RR</i> według skali ROB2. ....	248

Tabela 114. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania <i>ELEVATE-RR</i> . ...	251
Tabela 115. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	252
Tabela 116. [REDAKTED] .....	253
Tabela 117. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> . .....	255
Tabela 118. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	256
Tabela 119. Ocena częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	257
Tabela 120. Ocena częstości występowania zakażeń o nasileniu $\geq 3$ stopnia; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	259
Tabela 121. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	259
Tabela 122. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	259
Tabela 123. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	260
Tabela 124. AEs prowadzące do przerwania leczenia; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	261
Tabela 125. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	261
Tabela 126. AEs o znaczeniu klinicznym; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	264
Tabela 127. AEs – skumulowana częstość występowania; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . .....	266
Tabela 128. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL. ....	267
Tabela 129. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową /oporną CLL. ....	268
Tabela 130. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z nawrotową /oporną CLL. ....	268
Tabela 131. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL. ....	270
Tabela 132. Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej; chorzy z nawrotową /oporną CLL. ....	270
Tabela 133. Podsumowanie oceny ryzyka błędów systematycznego przy użyciu narzędzia RoB 2 badań włączonych do porównania pośredniego w odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL. ....	271
Tabela 134. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL. ....	274
Tabela 135. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stopień zaawansowania CLL. ....	282
Tabela 136. [REDAKTED] .....	283
Tabela 137. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: wcześniejsze leczenie. ....	287

Tabela 138. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	291
Tabela 139. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w metaanalizie sieciowej	292
Tabela 140. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL	294
Tabela 141. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL	294
Tabela 142. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna) w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych	295
Tabela 143. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL	295
Tabela 144. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL	296
Tabela 145. Opcja <i>cross-over</i> w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL	297
Tabela 146. [REDACTED]	298
Tabela 147. [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	299
Tabela 148. [REDACTED]	
[REDACTED]	300
Tabela 149. [REDACTED]	
[REDACTED]	302
Tabela 150. [REDACTED]	
[REDACTED]	302
Tabela 151. [REDACTED]	
[REDACTED]	303
Tabela 152. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza podstawowa)	305

Tabela 153. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	305
Tabela 154. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	306
Tabela 155. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	308
Tabela 156. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	308
Tabela 157. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	309
Tabela 158. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2). .....	311
Tabela 159. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	311
Tabela 160. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	312
Tabela 161. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim OS, populacja ogólna badań. ....	314
Tabela 162. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	314
Tabela 163. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza OS w populacji ogólnej badań. ....	315
Tabela 164. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań (analiza podstawowa). .....	317
Tabela 165. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa). .....	317
Tabela 166. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). ....	318
Tabela 167. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	320

Tabela 168. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	320
Tabela 169. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1).....	321
Tabela 170. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	323
Tabela 171. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	324
Tabela 172. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	325
Tabela 173. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	326
Tabela 174. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	326
Tabela 175. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	327
Tabela 176. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	328
Tabela 177. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	329
Tabela 178. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	330
Tabela 179. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	331
Tabela 180. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	331



Tabela 181. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	332
Tabela 182. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	333
Tabela 183. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	334
Tabela 184. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	335
Tabela 185. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	336
Tabela 186. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	336
Tabela 187. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	337
Tabela 188. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	338
Tabela 189. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	339
Tabela 190. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	340
Tabela 191. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	341
Tabela 192. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	341
Tabela 193. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	342

Tabela 194. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	343
Tabela 195. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	344
Tabela 196. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	345
Tabela 197. Działania niepożądane* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1040) (na podstawie <i>ChPL Calquence 2020</i> ). ....	346
Tabela 198. Działania niepożądane* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=223) (na podstawie <i>ChPL Calquence 2020</i> ). ....	348
Tabela 199. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Calquence. ....	355
Tabela 200. Przeżycie bez progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	390
Tabela 201. Poszczególne zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	393
Tabela 202. Zdarzenia sercowe – w $\geq 3$ stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	395
Tabela 203. Poważne krwotoki – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	397
Tabela 204. Poważne krwotoki – w $\geq 3$ stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	398
Tabela 205. Zakażenia $\geq 3$ stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	398
Tabela 206. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . ....	402
Tabela 207. Charakterystyka metodyki badania <i>ASCEND</i> . ....	404
Tabela 208. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ASCEND</i> . ....	406
Tabela 209. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ASCEND</i> według skali ROB2. ....	407
Tabela 210. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania <i>ASCEND</i> . ....	409
Tabela 211. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	412
Tabela 212. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ASCEND</i> . ....	415
Tabela 213. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu <i>ASCEND</i> . ....	416
Tabela 214. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu <i>ASCEND</i> . ....	416
Tabela 215. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>ASCEND</i> . ....	418
Tabela 216. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs BEN+R oraz AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	419
Tabela 217. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	421
Tabela 218. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	424
Tabela 219. Ocena odpowiedzi obiektywnej i innych rodzajów odpowiedzi – analiza IRC i lokalnych badaczy; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	425

Tabela 220. Ocena DoR; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> .....	427
Tabela 221. Czas do wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	427
Tabela 222. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	428
Tabela 223. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	429
Tabela 224. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> . ....	431
Tabela 225. TEAEs prowadzące do redukcji dawki; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	431
Tabela 226. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	432
Tabela 227. Ciężkie zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	439
Tabela 228. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	444
Tabela 229. TEAEs związane z sercem; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> . ....	447
Tabela 230. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R i AKA vs IDEL+R; badanie <i>ASCEND</i> .....	451
Tabela 231. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	455
Tabela 232. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	455
Tabela 233. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	456
Tabela 234. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	457
Tabela 235. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ..	458
Tabela 236. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	459
Tabela 237. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	460
Tabela 238. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	460
Tabela 239. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	461
Tabela 240. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	462

Tabela 241. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. .....	463
Tabela 242. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	464
Tabela 243. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	465
Tabela 244. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. .....	465
Tabela 245. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	466
Tabela 246. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	467
Tabela 247. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. .....	468
Tabela 248. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	469
Tabela 249. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	470
Tabela 250. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania niedokrwistość, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	470
Tabela 251. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	471
Tabela 252. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	472
Tabela 253. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	473

Tabela 254. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	474
Tabela 255. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	475
Tabela 256. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	475
Tabela 257. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	476
Tabela 258. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	477
Tabela 259. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	478
Tabela 260. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	479
Tabela 261. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	480
Tabela 262. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	480
Tabela 263. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	481
Tabela 264. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	482
Tabela 265. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z terapią wenetoklaksem + rytuksymabem; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	483
Tabela 266. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję wraz z parametrem SUCRA, ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	484
Tabela 267. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2. ....	485

Tabela 268. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	487
Tabela 269. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	487
Tabela 270. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	488
Tabela 271. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	489
Tabela 272. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	489
Tabela 273. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	489
Tabela 274. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	490
Tabela 275. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	490
Tabela 276. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	491
Tabela 277. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).....	493
Tabela 278. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).....	496
Tabela 279. Kryteria odpowiedzi na leczenie według definicji NCI 1996 ( <i>Cheson 1996</i> ). ....	501
Tabela 280. Podsumowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008 ( <i>Hallek 2018</i> ).....	503
Tabela 281 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	505
Tabela 282 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	506
Tabela 283 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	508
Tabela 284 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	510
Tabela 285 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> . ....	511
Tabela 286 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> . ....	514
Tabela 287 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> . ....	515
Tabela 288 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>ELEVATE-RR</i> . ....	517

Tabela 289 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu ASCEND. ....	520
Tabela 290 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu ASCEND. ....	521
Tabela 291 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu ASCEND. ....	523
Tabela 292 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu ASCEND. ....	525
Tabela 293 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu ASCEND. ....	526
Tabela 294 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję dla porównania AKA vs B+R w badaniu ASCEND. ....	528
Tabela 295 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu ALLIANCE. ....	530
Tabela 296 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu ALLIANCE. ....	531
Tabela 297 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu ALLIANCE. ....	533
Tabela 298 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu CLL8. ....	535
Tabela 299 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniane przez badaczy w badaniu CLL8. ....	536
Tabela 300 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu CLL8. ....	538
Tabela 301 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu CLL10. ....	540
Tabela 302 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu CLL10. ....	541
Tabela 303 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu CLL10. ....	543
Tabela 304 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu CLL11. ....	546
Tabela 305 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu CLL11. ....	547

Tabela 306 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu <i>CLL11</i> .....	549
Tabela 307 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>CLL11</i> .....	551
Tabela 308 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu <i>E1912</i> .....	553
Tabela 309 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>E1912</i> .....	554
Tabela 310 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu <i>E1912</i> .....	556
Tabela 311 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu <i>LRF CLL4</i> .....	559
Tabela 312 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu <i>LRF CLL4</i> .....	560
Tabela 313 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>LRF CLL4</i> .....	562
Tabela 314 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>MaBL</i> .....	564
Tabela 315 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS w badaniu <i>MaBL</i> .....	565
Tabela 316 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR w badaniu <i>MaBL</i> .....	567
Tabela 317 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>RESONATE-2</i> .....	569
Tabela 318 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>RESONATE-2</i> .....	570
Tabela 319 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>RESONATE-2</i> .....	572
Tabela 320 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>RESONATE-2</i> .....	574
Tabela 321 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>MURANO</i> .....	576
Tabela 322 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>MURANO</i> .....	577



Tabela 323 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>MURANO</i> . .....	579
Tabela 324 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu <i>MURANO</i> . .....	581
Tabela 325 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu <i>MURANO</i> . .....	582
Tabela 326. Ocena jakości metodologicznej przeglądu systematycznego <i>Daivids 2020</i> wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).....	585
Tabela 327. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	607
Tabela 328. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	607
Tabela 329. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	608
Tabela 330. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ASCEND</i> . ....	610
Tabela 331. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ELEVATE-RR</i> . ....	620
Tabela 332. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ELEVATE-TN</i> . ....	626
Tabela 333. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Alliance</i> . ....	637
Tabela 334. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>CLL10</i> . ....	642
Tabela 335. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>CLL11</i> . ....	644
Tabela 336. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>E1912</i> . ....	648
Tabela 337. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>LRF CLL4</i> . ....	650
Tabela 338. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>MaBLE</i> . ....	654
Tabela 339. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>RESONATE-2</i> (numer badania: PCYC-1115-CA). ....	656
Tabela 340. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>MURANO</i> .....	661

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	50
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-TN</i> według skali ROB2. ....	57
Wykres 3. Liczba pacjentów ocenianych w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii (grupy uwzględnione w metaanalizie sieciowej). ....	152
Wykres 4. Odsetek pacjentów płci męskiej w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.....	152
Wykres 5. Mediana wieku pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii. ....	153
Wykres 6. [REDACTED] .....	153
Wykres 7. [REDACTED] .....	154
Wykres 8. [REDACTED] .....	155
Wykres 9. Odsetek pacjentów z oceną 0-1 w skali ECOG w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii. ....	155
Wykres 10. Odsetek pacjentów w stadium CLL III lub IV w klasyfikacji Raia w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.....	156
Wykres 11. Odsetek pacjentów w stadium CLL B lub C w klasyfikacji Bineta w badaniach włączonych do porównania pośredniego w I linii.....	156
Wykres 12. [REDACTED] .....	177
Wykres 13. [REDACTED] .....	179
Wykres 14. [REDACTED] .....	180
Wykres 15. [REDACTED] .....	181
Wykres 16. [REDACTED] .....	184
Wykres 17. [REDACTED] .....	185
Wykres 18. [REDACTED] .....	186

Wykres 19.	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	188
Wykres 20.	[Redacted]	
	[Redacted]	189
Wykres 21.	[Redacted]	
	[Redacted]	190
Wykres 22.	[Redacted]	
	[Redacted]	193
Wykres 23.	[Redacted]	
	[Redacted]	194
Wykres 24.	[Redacted]	
	[Redacted]	195
Wykres 25.	[Redacted]	
	[Redacted]	197
Wykres 26.	[Redacted]	
	[Redacted]	198
Wykres 27.	[Redacted]	
	[Redacted]	199
Wykres 28.	[Redacted]	
	[Redacted]	201
Wykres 29.	[Redacted]	
	[Redacted]	202
Wykres 30.	[Redacted]	
	[Redacted]	203
Wykres 31.	[Redacted]	
	[Redacted]	205
Wykres 32.	[Redacted]	
	[Redacted]	206
Wykres 33.	Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).....	
		207

Wykres 34. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	210
Wykres 35. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).....	211
Wykres 36. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	212
Wykres 37. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	214
Wykres 38. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	215
Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2). .....	216
Wykres 40. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	219
Wykres 41. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	220
Wykres 42. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	221
Wykres 43. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	223
Wykres 44. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza OS w populacji ogólnej badań. ....	224
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań. ....	225
Wykres 46. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań. ....	227
Wykres 47. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań.....	228
Wykres 48. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, populacja ogólna. ....	230
Wykres 49. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna. ....	231

Wykres 50. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania jakichkolwiek AEs, populacja ogólna. ....	232
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	233
Wykres 52. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	234
Wykres 53. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania SAEs, populacja ogólna. ....	235
Wykres 54. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	236
Wykres 55. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	237
Wykres 56. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	238
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości trombocytopenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	239
Wykres 58. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	240
Wykres 59. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	241
Wykres 60. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	242
Wykres 61. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	244
Wykres 62. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zakażeń $\geq 3$ stopnia, populacja ogólna. ....	245
Wykres 63. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-RR</i> dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2. ....	250
Wykres 64. Liczba ocenianych pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL. ....	279
Wykres 65. Odsetek mężczyzn wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL. ....	279
Wykres 66. Mediana wieku wśród pacjentów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL. ....	280

Wykres 67. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wartościami ECOG w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.....	281
Wykres 68. [REDACTED].....	285
Wykres 69. [REDACTED].....	285
Wykres 70. [REDACTED].....	286
Wykres 71. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej poszczególną liczbę terapii w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej; chorzy z nawrotową/oporną CLL.....	287
Wykres 72. [REDACTED].....	298
Wykres 73. [REDACTED].....	300
Wykres 74. [REDACTED].....	301
Wykres 75. [REDACTED].....	301
Wykres 76. [REDACTED].....	303
Wykres 77. [REDACTED].....	304
Wykres 78. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza podstawowa).....	304
Wykres 79. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). ....	306
Wykres 80. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).....	307
Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). ....	307

Wykres 82. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	309
Wykres 83. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	310
Wykres 84. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 2). .....	310
Wykres 85. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	312
Wykres 86. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza PFS w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 2). .....	313
Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	313
Wykres 88. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań. ....	315
Wykres 89. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza OS w populacji ogólnej badań. ....	316
Wykres 90. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa). .....	316
Wykres 91. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza podstawowa). .....	318
Wykres 92. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa). .....	319
Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	319
Wykres 94. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1). .....	321
Wykres 95. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, analiza ORR w populacji ogólnej badań (analiza wrażliwości 1). .....	322
Wykres 96. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	323

Wykres 97. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	324
Wykres 98. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	325
Wykres 99. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	327
Wykres 100. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	328
Wykres 101. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiej gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	329
Wykres 102. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiej gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	330
Wykres 103. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	332
Wykres 104. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	333
Wykres 105. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	334
Wykres 106. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania AEs o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	335
Wykres 107. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	337
Wykres 108. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	338
Wykres 109. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	339



Wykres 110. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zapalenia płuc o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	340
Wykres 111. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	342
Wykres 112. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania niedokrwistości o nasileniu 3-4 stopnia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	343
Wykres 113. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	344
Wykres 114. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	345
Wykres 115. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> . ....	392
Wykres 116. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i> . ....	403
Wykres 117. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ASCEND</i> dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2. ....	408
Wykres 118. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> . ....	423
Wykres 119. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	456
Wykres 120. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	457
Wykres 121. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	458
Wykres 122. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	459
Wykres 123. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	461

Wykres 124. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	462
Wykres 125. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	463
Wykres 126. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	464
Wykres 127. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	466
Wykres 128. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	467
Wykres 129. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	468
Wykres 130. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	469
Wykres 131. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	471
Wykres 132. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	472
Wykres 133. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	473
Wykres 134. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	474
Wykres 135. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	476
Wykres 136. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	477
Wykres 137. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	478

---

Wykres 138. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	479
Wykres 139. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	481
Wykres 140. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	482
Wykres 141. Wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania akalabrutynibu z pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieci; ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	483
Wykres 142. Prawdopodobieństwa uzyskania danej rangi wśród analizowanych leków przez daną interwencję, ocena częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna. ....	484

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Calquence 2021** Aestimo s.c. Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Kraków 2021 r.
- Barr 2018** Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103(9):1502-1510
- Barr 2021** Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7523)  
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7523
- Blakemore 2020** Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, Antoniou P, Stec-Dziedzic E, Larrayoz M, Davis Z, Kada-lyayil L, Colins A, Robbe P, Vavoulis D, Forster J, Carr L, Morilla R, Else M, Bryant D, McCarthy H, Walewska RJ, Steele AJ, Chan J, Speight G, Stankovic T, Cragg MS, Catovsky D, Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Schuh A, Strefford JC, 1/CRUK\_/Cancer Research UK/United Kingdom, 7/CRUK\_/Cancer Research UK/United Kingdom. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia* 2020; 34(7):1760-1774
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Burger 2015** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2015; 373(25):2425-2437
- Burger 2020** Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34(3):787-798
- Byrd 2021** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, O'Brien SM, Yenerel MN, Illés Á, Kay NE, Garcia-Marco JA, Mato AR, Seymour JF, Leprêtre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head-to-head trial of acalabrutynib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7500).  
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7500  
Dostępne online pod adresem:  
<https://meetinglibrary.asco.org/record/201554/abstract>
- Catovsky 2007** Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, Pettitt A, Hamblin T, Milligan D, Child J, Hamilton M, Dearden C, Smith A, Bosanquet A, Davis Z, Brito-Babapulle V, Else M, Wade R, Hillmen P. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583):230-239
- Cheson 1996** Cheson BD, Bennet JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood* Vol 87, No 12 (June 15), 1996; pp 4990-4997.

- ChPL Calquence 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence z dnia 11.11.2020 r. - EMEA/H/C/005299  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 28.04.2021 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Coutre 2018** Coutre S, Tedeschi A, Robak T, Barr PM, Owen C, Bairey O, Burger J, Zhou C, Styles L, James DF, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Haematologica* 2018; 103(6):e249-e251
- Davids 2020** Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(10):1955-1974.e15.
- Dearden 2008** Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: A beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008; 111(4):1820-1826
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: <http://www.nicesdu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- Eichhorst 2016** Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(7):928-942.
- Else 2016** Else M, Wade R, Oscier D, Catovsky D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: The effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *Br J Haematol* 2016; 172(2):228-237
- EMA 2021** What are the risks associated with Calquence?  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>  
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- EPAR 2020** Calquence. Assessment report EMA/CHMP/458179/2020, 23 July 2020.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2021
- ESMO 2020** Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- FDA 2021** Calquence

- Dostęp on-line pod adresem: [https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort\\_by=&query=Calquence](https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=fda1&sort_by=&query=Calquence)
- Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- FDA 2021a** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
- Dostęp on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210259s006s007lbl.pdf)
- Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- FDA 2021b** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard
- Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>
- Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- Fischer 2016** Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127(2):208-215
- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England journal of medicine* 2014; 370(12):1101-1110
- Goede 2018** Valentin Goede, Kirsten Fischer, Martin JS Dyer, Lothar Müller, Lukas Smolej, Maria Chiara Di Bernardo, Andrea Knapp, Tina Nielsen, Michael Hallek. OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY. Abstract S151, EHA 2017
- Ghia 2019** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). EHA Library. Ghia P. 06/16/19; 273259; LB2606.
- Ghia 2020** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2849-2861.
- Ghia 2020a** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8015)  
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8015
- Ghia 2020b** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 8015-8015.  
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.8015
- Gobbi 2009** Gobbi M. Cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia first line: Final results of Chronic Lymphocytic Leukemia 8 Study. *Haematol Meet Rep* 2009; 3(3):99-102
- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England journal of medicine* 2014; 370(12):1101-1110

- Goede 2015** Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* (2015) 29, 1602–1604. doi:10.1038/leu.2015.14
- Goede 2018** Goede V, Fischer K, Dyes MJS, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. Presented at 23<sup>rd</sup> Congress of European Hematology Association, June 14-17 2018, Stockholm.
- Gonzalez 2011** Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, Dearden CE, Richards SM, Catovsky D, Morgan GJ. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2223-9
- Hallek 2010** Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1164-1174
- Hallek 2018** Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hillmen 2021** Hillmen P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head to head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Presentation during EHA2021. Abstract: S145.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324553/peter.hillmen.first.results.of.a.head-to-head.trial.of.acalabrutinib.versus.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dacalabrutinib>
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kater 2019** Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, et al. 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. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(4):269-277
- Kater 2020** Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(34):4042-4054

- Kutsch 2017** Kutsch N, Busch R, Bahlo J, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grunhagen U, Wendtner CM, Maria Fink A, et al. FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2017; 58(2):399-407
- Kutsch 2020** Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, De Silva N, Lange E, Weide R, Kiehl MG, et al. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere* 2020; 4(1)
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Matutes 2013** Matutes E, Bosanquet AG, Wade R, Richards SM, Else M, Catovsky D. The use of individualized tumor response testing in treatment selection: Second randomization results from the LRF CLL4 trial and the predictive value of the test at trial entry. *Leukemia* 2013; 27(2):507-510
- Michallet 2018** Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4):698-706
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 21/06/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- NCCN 3.2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2021 – March 11, 2021.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Oscier 2010** Oscier D, Wade R, Davis Z, Morilla A, Best G, Richards S, Else M, Matutes E, Catovsky D. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 2010; 95(N58596610):1705-1712
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.



- PTHIT-PALG-CLL 2016** Robak T, Hus I, Giannopoulos K, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol Pol.* 2016; 47(3): 169–183.
- PTOK 2020** Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2020.
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology.* 2015;15(1):58. doi:[10.1186/s12874-015-0060-8](https://doi.org/10.1186/s12874-015-0060-8)
- Seymour 2018** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(12):1107-1120
- Shanafelt 2019** Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, Jelinek DF, Braggio E, Leis JF, Zhang CC, Coutre SE, Barr PM, Cashen AF, Mato AR, Singh AK, Mullane MP, Little RF, Erba H, Stone RM, Litzow M, Tallman M. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2019; 381(5):432-443.
- Shanafelt 2019a** Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al. Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Extended Follow-up from the E1912 Trial. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 33. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126824>
- Sharman 2019** Sharman JP, Banerji V, Fogliatto LM, et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 31. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128404>
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10232):1278-1291
- Sharman 2021** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7509) DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.7509
- Sharman 2021a** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN 4-year follow-up. *EHA Library. Sharman J.* 06/09/21; 324556; S148
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379

- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Calquence>  
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- Walker 2021** Walker P, Sharman JP, Jurczak W, et al. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). Value in Health, Volume 24, Supplement 1, June 2021, Pages S3-S4.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.019>Get rights and content
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Woods 2010** Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. BMC Medical Research Methodology. 2010;10(1):54. doi:10.1186/1471-2288-10-54
- Woyach 2018** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. New England journal of medicine 2018; 379(26):2517-2528