

Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)

Analiza kliniczna



Warszawa 2022

Autorzy raportu:

[Redacted]

Autorzy pierwszej aktualizacji raportu (z dnia 31. lipca 2020)::

[Redacted]

Autorzy drugiej aktualizacji raportu (z dnia 17. maja 2022):

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Wkład pracy w ramach pierwszej aktualizacji raportu:

[Redacted]

Wkład pracy w ramach drugiej aktualizacji raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
02-135 Warszawa
tel. (22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Firma HTA Consulting w czerwcu i lipcu 2020 roku przeprowadziła aktualizację następujących rozdziałów niniejszego dokumentu:

- Metodyka (Rozdz. 3.1, 3.2, 3.4)
- Wyniki analizy klinicznej (Rozdz. 4.1, 4.2, 4.3)
- Ograniczenia analizy (Rozdz. 5)
- Dyskusja (Rozdz. 5)
- Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA (Rozdz. 7)
- Wnioski (Rozdz. 8)
- Aneks (Rozdz. 9.1, 9.2, 9.4, 9.6, 9.7, 9.15)

Ponadto opracowano nowe rozdziały: 4.4, 9.9, 9.11, 9.12, 9.14

W marcu, kwietniu i maju 2022 roku firma HealthQuest przeprowadziła aktualizację następujących rozdziałów niniejszego dokumentu:

- Metodyka (Rozdz. 3.1, 3.2)
- Wyniki analizy klinicznej (Rozdz. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4)
- Ograniczenia analizy (Rozdz. 5)
- Dyskusja (Rozdz. 5)
- Informacje na temat bezpieczeństwa ibrutynibu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA (Rozdz. 7)
- Wnioski (Rozdz. 8)
- Aneks (Rozdz. 9.1, 9.2, 9.4, 9.6, 9.7, 9.11, 9.15)

Ponadto opracowano nowe rozdziały: 3.7, 4.3.2.5, 4.3.4.3, 4.3.7, 6.2.3, 9.3, 9.5

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	6
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	11
SKRÓTY I AKRONIMY	14
STRESZCZENIE	16
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	23
2 CEL ANALIZY	24
3 METODYKA	26
3.1 Strategia wyszukiwania badań	26
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	28
3.3 Strategia ekstrakcji danych	29
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	29
3.5 Metody syntezy danych	31
3.6 Metoda porównania pośredniego.....	31
3.7 Synteza jakościowa	32
4 WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	33
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	33
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy	33
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	42
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	44
4.2.2 Wiarygodność badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego	49
4.2.3 Opis populacji	50
4.2.4 Opis punktów końcowych	56
4.2.4.1 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	57
4.3 Wyniki badań klinicznych.....	61
4.3.1 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników badania III fazy – Dreyling 2016)	61
4.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	61
4.3.1.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie	63

4.3.1.3	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	64
4.3.1.4	Przeżycie całkowite (OS)	64
4.3.2	Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie).....	65
4.3.2.1	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	65
4.3.2.2	Odsetek odpowiedzi na leczenie	67
4.3.2.3	Czas trwania odpowiedzi (DOR)	69
4.3.2.4	Przeżycie całkowite (OS)	69
4.3.2.5	Skuteczność ibrutinibu w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej.....	70
4.3.3	Bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)	72
4.3.4	Bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)	75
4.3.4.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	75
4.3.4.2	Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	77
4.3.4.3	Bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej	79
4.3.5	Przerwanie leczenia ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)	82
4.3.6	Przerwanie leczenia ibrutinibem w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)	83
4.3.7	Przerwanie leczenia ibrutinibem w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej	84
4.3.8	Ekspozycja na leczenie w badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009, Rummel 2016).....	84
4.3.9	Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)	85
4.4	Wyniki przeglądu badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu	92
4.4.1	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej ...	92
4.4.2	Wyniki badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu.....	113
4.4.2.1	Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej	

4.4.2.2	Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywiściej.....	116
5	OGRANICZENIA ANALIZY	124
6	DYSKUSJA.....	126
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	126
6.2	Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych	128
6.2.1	Skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników z badania III fazy)	128
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)	130
6.2.3	Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (synteza jakościowa).....	133
7	INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA IBRUTYNIBU POCHODZĄCE ZE STRON INTERNETOWYCH URPL, EMA, FDA	137
8	WNIOSKI.....	140
9	ANEKS	141
9.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu.....	141
9.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla komparatora).....	144
9.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla składowej komparatora).....	149
9.4	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA)	153
9.5	Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bendamustyny (składowej komparatora) stosowanej od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA)	155
9.6	Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	156
9.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	158
9.8	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).	168

9.9 Formularz oceny wiarygodności badań	170
9.9.1 Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane	170
9.9.2 Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE	172
9.10 Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez <i>Buchera i wsp.</i>	174
9.11 Ocena wiarygodności badań randomizowanych	176
9.12 Pozostałe wyniki badania Dreyling 2016	184
9.12.1 Dalsze leczenie pacjentów z MCL.....	184
9.12.2 Analiza w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii	185
9.13 Skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w porównaniu z terapią standardową (Hess 2009)	189
9.13.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	189
9.13.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie	190
9.13.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)	191
9.13.4 Przeżycie całkowite (OS)	191
9.13.5 Bezpieczeństwo	192
9.13.6 Przerwanie leczenia	193
9.14 Wyniki badań klinicznych bez grup kontrolnych II fazy	194
9.14.1 Charakterystyka i ocena wiarygodności badań Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK.....	194
9.14.1.1 Metodologia badań II fazy	194
9.14.1.2 Wiarygodność badań II fazy	197
9.14.1.3 Opis populacji	197
9.14.1.4 Punkty końcowe	201
9.14.2 Skuteczność ibrutinibu na podstawie wyników badań II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK)	202
9.14.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	202
9.14.2.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie	203

9.14.2.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) 204	
9.14.2.4 Przeżycie całkowite (OS)	205
9.14.3 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK)	206
9.14.4 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem na podstawie wyników badań II fazy (SPARK).....	212
9.15 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)	213
SPIS TABEL	214
SPIS RYCIN	219
PIŚMIENNICTWO	221

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

1. **Cel analizy** Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).
2. **Populacja docelowa** Wnioskowane wskazanie refundacyjne: dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED]
[REDACTED]
3. **Kontekst kliniczny** Obecnie skuteczna terapia MCL nie jest znana. Pomimo uzyskania początkowej remisji, u większości chorych dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Wśród pacjentów z nawracającym lub opornym MCL nie ma jednoznacznej ścieżki terapeutycznej, istnieją bowiem znaczące różnice między schematami leczenia stosowanymi w praktyce klinicznej. Wybór terapii po nawrocie zależy między innymi od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz schematu stosowanego w ramach pierwszej linii leczenia.
4. **Metodyka porównania** W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono i zakwalifikowano do raportu 6 badań klinicznych: trzy badania randomizowane (Dreyling 2016, Hess 2009 oraz Rummel 2016) oraz 3 niekontrolowane badania II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK), a także 11 badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z komparatorem tj. terapią standardową w analizie klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997) z wykorzystaniem wspólnej referencji (temsirolimus). Ze względu na to, że bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie została objęta badaniem umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową, wykonano oddzielny przegląd systematyczny piśmiennictwa dla bendamustyny. Ze względu na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator - temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i omawianej składowej komparatora.
5. **Analiza skuteczności** Wyniki porównania pośredniego opartego o badanie Dreyling 2016 dla porównania ibrutinib vs temsirolimus oraz Hess 2009 dla porównania temsirolimus vs terapia standardowa, wskazują na istotną statystycznie poprawę skuteczności ibrutinibu względem terapii standardowej w ramach przeżycia

wolnego od progresji, zarówno dla oceny wykonanej przez niezależną komisję, jak i oceny wykonanej przez badaczy [PFS, HR=0,19 (95CI: 0,10; 0,36) i HR=0,18 (0,10; 0,30)]. Ponadto, wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad komparatorem (terapia standardowa) w ramach oceny odsetka odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez niezależną komisję [ORR, OR=61,00 (95CI: 7,78; 478,31)] oraz odsetka częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, OR=49,67 (95CI: 2,74; 901,59)]. Wynik porównania pośredniego dotyczący analizy przeżycia całkowitego (OS) wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad terapią standardową i jest bliski granicy istotności statystycznej [OS, HR=0,57 (95CI: 0,31; 1,04); w porównaniu brano pod uwagę wynik fazy przedłużonej badania Hess 2009]. Autorzy badania Dreyling 2016 wskazują, że brak istotności wyniku porównania ibrutynibu z temsirolimusem może być konsekwencją faktu, że część pacjentów po progresji (39%) z ramienia temsirolimusu przeszła na leczenie ibrutynibem (w tym 30% w wyniku procedury *cross-over*; 9% poza badaniem), a ocena OS była przeprowadzona w populacji ITT. Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności ibrutynibu z bendamustyną, ściślej ze schematem bendamustyna-rytuksymab, u pacjentów z MCL miało wyłącznie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością. Wyniki porównania wskazały na przewagę ibrutynibu w zakresie odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR) (w ciągu mediany 20 miesięcy obserwacji 71,9% i 77,0%, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy oraz w ciągu 38,7 miesięcy obserwacji 77,0% (ocena badaczy) vs. 70,8% dla schematu BR, w czasie 96 miesięcy obserwacji). Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) odnotowano w grupie z ibrutynibem, która wyniosła 14,6 i 15,6 miesięcy, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w porównaniu do 17,6 miesięcy w grupie z terapią skojarzoną BR. Mediana przeżycia całkowitego (OS) odnotowana u pacjentów leczonych ibrutynibem wyniosła 30,3 miesięcy, podczas gdy u pacjentów leczonych BR mediana OS wyniosła 35,3 miesięcy. Zwrócić należy jednak uwagę na populację badania Dreyling 2016, którą stanowili pacjenci z wyższym stopniem zaawansowania choroby (wg Ann Arbor) tj. 81% (112 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w IV stopniu zaawansowania i 12% (17 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w III stopniu zaawansowania w porównaniu do 71% (17 spośród 24 pacjentów przyjmujących schemat BR) w III stopniu zaawansowania (brak informacji w badaniu o odsetku pacjentów w IV stopniu zaawansowania, jednak odsetek ten stanowił mniejszość).

6. **Profil bezpieczeństwa** W badaniu Dreyling 2016 wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutynibem najczęściej występowały: biegunka, zmęczenie i kaszel, natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia, anemia i biegunka. Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia, trombocytopenia oraz anemia, zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia, anemia oraz

neutropenia. Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki i kaszlu podczas stosowania ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutinibem neutropenii, trombocytopenii, anemii oraz nudności i/lub wymiotów. Stosunkowo wyższe częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutinibem w porównaniu do bendamustyny zarejestrowano w zakresie wystąpienia biegunki oraz zmęczenia.

7. **Rekomendacja EMA i FDA** Profil bezpieczeństwa ibrutinibu oraz wyższość korzyści nad ryzykiem potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutinib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>)
bd	brak danych
BR	schemat leczenia: bendamustyna, rytuksymab
Btk	kinaza tyrozynowa Brutona
CHMP	Komisja ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRu	całkowita, niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete unconfirmed response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DDD	definiowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBM	medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FR	schemat leczenia: fludarabina, rytuksymab
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)

ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
mTOR	kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase</i>)
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	naturalne komórki cytotoksyczne
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall/objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
R-CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon, rytuksymab
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
R-IVAC	schemat leczenia: ifosfamid, etopozyd, cytarabina, rytuksymab
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
R/R MCL	nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>relapsed/refractory mantle cel lymphoma</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WM	makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest nowotworem należącym do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Jest to grupa nowotworów charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadającym różnym stadium zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). MCL (ICD-10: C83.1, C85.7) jest chorobą nowotworową limfocytów B, wykazującą cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym (wytyczne kliniczne wskazują na agresywną postać chłoniaka, a przebieg przewlekły ma ok. 15% rozpoznań). MCL stanowi około 5–10% wszystkich chłoniaków. MCL jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet. Występuje częściej wśród mężczyzn, a mediana wieku w momencie rozpoznania zawiera się między 60. a 70. rokiem życia.

Obecnie skuteczna terapia MCL nie jest znana. Pomimo uzyskania początkowej remisji, u większości chorych dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Wśród pacjentów z nawracającym lub opornym MCL nie ma jednoznacznej i wiarygodnej ścieżki terapeutycznej, istnieją bowiem znaczące różnice między schematami leczenia stosowanymi w praktyce klinicznej. Wybór terapii po nawrocie zależy między innymi od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz schematu stosowanego w ramach pierwszej linii leczenia.

Ibrutynib (Imbruvica®) jest pierwszym, stosowanym doustnie lekiem zarejestrowanym we wskazanym „leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL”. Ibrutynib stanowi lek przeciwnowotworowy, należący do grupy zwanej inhibitorami kinazy białkowej. Działa poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona (Btk), która występuje przede wszystkim w limfocytach B. Obecność Btk sprzyja przeżywalności limfocytów B oraz ich migracji do narządów, gdzie typowo dochodzi do podziału tych komórek. Przez blokowanie Btk ibrutynib zmniejsza przeżywalność oraz migrację limfocytów B, co opóźnia postęp choroby nowotworowej.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (MCL).

Populację docelową, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, będą stanowić dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) [REDACTED]

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań, spełniających predefiniowane kryteria. Wiarygodność randomizowanych badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez *The Cochrane Collaboration*, natomiast wiarygodność badań nierandomizowanych oceniono przy

użyciu formularza zaproponowanego przez brytyjską agencję NICE. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena wiarygodności badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z komparatorem tj. terapią standardową wykonano porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997), poprzez wspólny komparator - temsirolimus. Ponadto w analizie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z 11 badań efektywności rzeczywistej, a także w celu uzupełnienia wyników o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutinibu w Aneksie zamieszczono wyniki 3 niekontrolowanych badań II fazy.

Ze względu na to, że bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie została objęta badaniem umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową, wykonano oddzielny przegląd systematyczny piśmiennictwa dla bendamustyny. Ze względu na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator - temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i omawianej składowej komparatora.

W odnalezionych badaniach klinicznych ocenianymi i przedstawionymi w ramach porównania pośredniego oraz syntezy jakościowej punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji (PFS), odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), przeżycie całkowite (OS), ryzyko przerwania terapii oraz bezpieczeństwo w ramach wspólnych, raportowanych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo zestawiono inne wyniki badań, których nie można było wykorzystać do porównania pośredniego.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (Dreyling 2016 oraz Hess 2009), które wykorzystano w porównaniu pośrednim skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z terapią standardową poprzez wspólną referencję (temsirolimus). W ramach przeglądu systematycznego dla bendamustyny, stanowiącej składową terapii standardowej (nie uwzględnionej w badaniu umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową), odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (Rummel 2016), wykorzystane do przeprowadzenia porównania jakościowego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z omawianą składową komparatora (brak badań umożliwiających porównanie zarówno bezpośrednio jak i pośrednie przez wspólny komparator – temsirolimus). Ponadto do analizy klinicznej włączono 11 badań oceniających efektywność rzeczywistą ibrutinibu (Broccoli 2018, Cencini 2021, Epperla 2017, Jeon 2019, McCulloh 2021, Sharman 2021, Sancho 2022 (IBRORS-MCL), Smith 2018, Tucker 2020, Visco 2021 (MANTLE-FIRST) oraz Zhang 2022).

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy charakteryzowały się wysoką wiarygodnością. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Dreyling 2016 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach, natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniach Hess 2009 i Rummel 2016 oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie odpowiednio obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na brak opisu metody randomizacji i metody ukrycia kodu alokacji oraz obejmującej ryzyko przy pomiarze punktów końcowych wynikające z braku zaślepienia osób oceniających punkty końcowe.

Skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników badania Dreyling 2016)

W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutynibu z temsirolimusem. W ramach badania przeprowadzono analizę pośrednią, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, a także analizę końcową, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca.

Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się z istotną statystycznie, 55-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badaczy (HR = 0,45 (0,35; 0,60)). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych ibrutynibem była ponad 2-krotnie dłuższa niż w grupie chorych leczonych temsirolimusem. Podobne wyniki uzyskano na podstawie oceny niezależnej komisji (HR = 0,43 (0,32; 0,58), wynik dla krótszego okresu obserwacji). Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badaczy osiągnęło 77% pacjentów z grupy ibrutynibu oraz 47% pacjentów z grupy temsirolimusu. Udowodniono, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (OR = 4,27 (2,47; 7,39)). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramieniu ibrutynibu była prawie 4-krotnie dłuższa niż w grupie temsirolimusu. U pacjentów leczonych ibrutynibem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 30,3 miesiąca, podczas gdy u pacjentów leczonych temsirolimusem mediana przeżycia była krótsza i wynosiła 23,5 miesiąca (mediana czasu obserwacji równa 38,7 miesiąca). Różnica ta zbliża się do granicy istotności statystycznej w kierunku przewagi ibrutynibu ($p=0,0621$).

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej ibrutynibem były: biegunka (33%), zmęczenie (24%) i kaszel (23%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (44%) i biegunka (31%). Z kolei jakiegokolwiek krwawienie wystąpiło u odpowiednio 40% i 33% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem. Z kolei, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem były: neutropenia (13%) oraz trombocytopenia i anemia (po 9%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (43%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%), a jakiegokolwiek krwawienie stopnia 3. lub wyższego wystąpiło u odpowiednio 9% i 5% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem.

Jakość życia w badaniu Dreyling 2016 oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Lym oraz EQ-5D-5L. Klinicznie istotną poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) w odniesieniu do całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym odnotowano u 66% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 48% pacjentów leczonych temsirolimusem. Klinicznie istotną poprawę jakości życia w odniesieniu do podskali FACT-LymS odnotowano u 62% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 35% pacjentów leczonych temsirolimusem. Polepszenie objawów występowało wcześniej, a pogorszenie później wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do leczonych temsirolimusem [odpowiednio HR=2,19 (1,52;3,14) i HR=0,27 (0,18;0,41)]. Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 17. terapii obserwowano poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, w przeciwieństwie do ramienia temsirolimusu, gdzie do cyklu 17. odnotowywano pogorszenie jakości życia pacjentów. Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną w skali EQ-5D-VAS we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 20.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)

W ramach porównania pośredniego ibrutynibu vs. terapia standardowa do przeglądu włączono dwa randomizowane badania III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wspólną referencję (temsirolimus dawkiowany w postaci 175/75 mg).

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby, zarówno w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,19 (0,10; 0,36)), jak i w ocenie badaczy (HR = 0,18 (0,10; 0,30)). Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie ogólnej (OR = 61,00 (7,78; 478,31)) i częściowej (OR = 49,67 (2,74; 901,59)) odpowiedzi na leczenie. W porównaniu pośrednim numerycznie wartości HR wskazują na przewagę ibrutynibu nad leczeniem standardowym odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów, a wynik znajduje się bardzo blisko granicy istotności statystycznej (HR = 0,59 (0,34; 1,04)).

Analizę bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową przeprowadzono w oparciu o wyniki częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości zdarzeń 3. i wyższego stopnia, raportowanych w obu badaniach randomizowanych. Wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii (OR = 0,25 (0,09; 0,70)), natomiast istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki (OR = 8,46 (2,47; 29,03)) oraz kaszlu (OR = 3,47 (1,01; 11,93)). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia.

W porównaniu pośrednim wykazano ponadto, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przerwania terapii ogółem. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (synteza jakościowa)

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu do bendamustyny, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie uwzględnioną w wyżej opisanym badaniu umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową, oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016, dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego Rummel 2016, dotyczącego bendamustyny, ściślej terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab (BR).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu ze schematem BR (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową w postaci tabelarycznego zestawienia wyników.

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności ibrutynibu ze schematem BR u pacjentów z MCL wskazało na przewagę ibrutynibu w zakresie odsetka całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) (w ciągu mediany 20 miesięcy obserwacji 71,9% i 77,0%, odpowiednio w ocenie niezależnej

komisji i ocenie badaczy oraz w ciągu 38,7 miesięcy obserwacji 77,0% (ocena badaczy) vs. 70,8% dla schematu BR, w czasie 96 miesięcy obserwacji). Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) odnotowano w grupie z ibrutynibem, która wyniosła 14,6 i 15,6 miesięcy, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w porównaniu do 17,6 miesięcy w grupie z terapią skojarzoną BR. Mediana przeżycia całkowitego (OS) odnotowana u pacjentów leczonych ibrutynibem wyniosła 30,3 miesięcy, podczas gdy u pacjentów leczonych BR mediana OS wyniosła 35,3 miesięcy. Zwrócić należy jednak uwagę na populację badania Dreyling 2016, którą stanowili pacjenci z wyższym stopniem zaawansowania choroby (wg Ann Arbor) tj. 81% (112 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w IV stopniu zaawansowania i 12% (17 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w III stopniu zaawansowania w porównaniu do 71% (17 spośród 24 pacjentów przyjmujących schemat BR) w III stopniu zaawansowania (brak informacji w badaniu o odsetku pacjentów w IV stopniu zaawansowania, jednak odsetek ten stanowił mniejszość).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu ze schematem BR wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem: neutropenii (16% vs. 40% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 18% dla 3. stopnia nasilenia, 11% dla 4. stopnia nasilenia), trombocytopenii (18% vs. 26% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 6% dla 3. stopnia nasilenia, 2% dla 4. stopnia nasilenia), anemii (18%/19% vs. 41% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 4% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia), nudności i/lub wymiotów (14% vs. 23% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 9% dla 3. stopnia nasilenia, 4% dla 4. stopnia nasilenia). Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie zmęczenia (22%/23% vs. 10% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 3% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia) oraz biegunki (29% i 33% vs. 1% dla 4. stopnia nasilenia).

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań efektywności rzeczywistej

W ramach analizy klinicznej zakwalifikowano 11 badań dotyczących efektywności rzeczywistej ibrutynibu. Wszyscy pacjenci włączeni do badań mieli chorobę oporną lub nawrotową o wysokim stopniu zaawansowania, a mediana wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła najczęściej 2.

Mediana czasu do progresji choroby wśród leczonych ibrutynibem wyniosła od 12 mies. do ponad 2 lat w zależności od badania. Wynik ten jest spójny z uzyskanym w badaniu Dreyling 2016, w którym mediana PFS wyniosła prawie 16 mies.

Mediana czasu przeżycia całkowitego wśród leczonych ibrutynibem wyniosła od 13,2 mies. do blisko 3 lat w zależności od badania. Wynik ten jest spójny z uzyskanym w badaniu Dreyling 2016, w którym mediana PFS wyniosła 30,3 mies.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił od 36% wśród pacjentów z populacji przeleczonej, w znacznej mierze odpornej na wcześniejszą terapię (Broccoli 201) do 64-65%. Uzyskane wyniki są zbliżone do tych odnotowanych w badaniu Dreyling 2016, w którym na leczenie odpowiedziało 77% pacjentów.

Odpowiedź na leczenie uzyskana w trakcie stosowania ibrutynibu utrzymywała się długo. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła od około 1,5 roku do blisko 3 lat w zależności od badania.

Skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem na podstawie wyników nierandomizowanych badań II fazy

W ramach przeszukania odnaleziono i włączono do analizy 3 niekontrolowane badania II fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie MCL (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK).

Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 13 mies. oraz 10,5 mies. odpowiednio w badaniach Wang 2013 oraz SPARK. W badaniu Maruyama 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił od 63% z badania SPARK do aż 88% z badania Maruyama 2016. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,5 mies. w badaniu Wang 2013 oraz 14,9 mies. w badaniu SPARK. Z kolei mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,8 mies. oraz 2,1 mies. odpowiednio w badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK.

Mediana czasu przeżycia całkowitego wśród leczonych ibrutinibem w badaniu Wang 2013 wyniosła 22,5 mies. W badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii ibrutinibem występowały rzadko (6% oraz 17% odpowiednio w badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK), podobnie jak zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku (13% oraz 7% odpowiednio w badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 49% pacjentów z badania SPARK, a do najczęściej występujących należały zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (12%) oraz gorączka neutropeniczna (5%).

Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem oceniono w badaniu SPARK przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym oraz narzędzia EQ-5D. Klinicznie istotną poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-Lym potwierdzono u 67 (62%) pacjentów leczonych ibrutinibem. Podobne tendencje do poprawy jakości życia pacjentów odnotowano przy użyciu narzędzia EQ-5D, w tym EQ-5D-VAS.

Wnioski

Wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z terapią standardową wskazują na istotną przewagę ibrutinibu pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Znaczne zmniejszenie ryzyka progresji potwierdzono zarówno w wynikach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i oceny przeprowadzanej przez badaczy.

W porównaniu z terapią standardową wykazano również istotną skuteczność ibrutinibu pod względem częstości odpowiedzi na leczenie (ORR).

Widoczny jest także wpływ ibrutinibu na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów, a uzyskane wyniki porównania ibrutinibu z terapią standardową znajdują się bardzo blisko granicy istotności statystycznej.

Porównanie jakościowe ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, wskazało na wyższą skuteczność ibrutinibu w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi. Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz medianę przeżycia całkowitego (OS) odnotowano u pacjentów leczonych ocenianą interwencją. Porównanie jakościowe wyników ma jednak wyłącznie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością. Na

uwadze należy mieć również wyższy średni stopień zaawansowania choroby w populacji pacjentów przyjmujących ibrutynib, w porównaniu do pacjentów leczonych BR.

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki oraz kaszlu podczas stosowania ibrutynibu. Znaczna część wyników dotyczących raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i wyższego wykazywała tendencję do przewagi na korzyść ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową, ale była nieistotna statystycznie. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem neutropenii, trombocytopenii, anemii oraz nudności i/lub wymiotów. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do bendamustyny zarejestrowano w zakresie wystąpienia biegunki oraz zmęczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu potwierdzają również wyniki pochodzące z badań oceniających stosowanie leku w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Profil bezpieczeństwa oraz wyższość korzyści nad ryzykiem ibrutynibu potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutynib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

Ibrutynib jest lekiem o udokumentowanej, istotnej skuteczności i zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Zarówno eksperci kliniczni, jak i agencje rejestracji leków, wskazują na jego istotne korzyści kliniczne.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED]

Populację docelową, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, będą stanowić dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), [REDACTED]

[REDACTED] Produkt leczniczy Imbruvica® może być zatem zastosowany już od II linii leczenia.

Przedmiotem wniosku jest zastosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w przyjętej dla grupy chorych z MCL dawce 560 mg (4 kapsułki) na dobę, stosowanego zgodnie z wytycznymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z komparatorem tj. terapią standardową (ang. *standard of care*). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie: Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.¹

W analizie HTA będą brane pod uwagę następujące wyniki zdrowotne: przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi, zdarzenia niepożądane oraz jakość życia pacjentów.³

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED] [REDACTED]
Interwencja	ibrutynib (Imbruvica®)
Komparator	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)

Miary efektów	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS)• odpowiedź na leczenie• przeżycie całkowite (OS)• czas trwania odpowiedzi (DOR)• zdarzenia niepożądane• jakość życia
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących ibrutynibu oraz wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 13.04.2016, 1. aktualizacja 08.06.2020, 2. aktualizacja 17.05.2022,
- EMBASE (Embase.com): 1980 – 13.04.2016, 1. aktualizacja 08.06.2020, 2. aktualizacja 17.05.2022,
- Cochrane Library: do 13.04.2016, 1. aktualizacja 08.06.2020, 2. aktualizacja 17.05.2022.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych dla komparatora dnia 18. kwietnia 2016 roku (zaktualizowano dnia 08.06.2020, następnie dnia 17.05.2022).



■ w ramach aktualizacji analizy wykonano przegląd systematyczny również dla bendamustyny. Bendamustyna z racji tego, że obecnie refundowana jest w Polsce we wskazaniu MCL, w niniejszej analizie klinicznej stanowi jeden ze składowych komparatora tj. terapii standardowej. Przeszukano wyżej wymienione bazy danych pod kątem badań pierwotnych dla bendamustyny dnia 17.05.2022.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],

- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, Wielka Brytania),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*, USA),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Kanada),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*, Australia),
 - NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*, Irlandia),
 - ONTARIO (*Ministry of Health and Long-Term Care*, Kanada),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia),
 - PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*, Nowa Zelandia),
 - PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*, Nowa Zelandia),
 - SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) – przeszukiwanie rejestrów przeprowadzono w dniu 21.04.2016 r. (zaktualizowano dnia 02.07.2020, następnie dnia 06.05.2022),
- wyszukiwarek internetowych.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Aneks 9.1, Aneks 9.2, Aneks 9.3). Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), w przypadku przeglądu systematycznego dla bendamustyny, który nie był uprzednio przeprowadzany: (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- jakość życia	
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, badania kliniczne bez randomizacji, z oraz bez grup kontrolnych - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie, z oraz bez grup kontrolnych - przeglądy systematyczne dla interwencji	- badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - opisy przypadków - artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	- badania kliniczne opublikowane w formie pełnego tekstu lub raportu (dopuszczano raporty z badań użytych w procesie rejestracyjnym w UE) - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu	- badania kliniczne, obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim	publikacje w językach innych niż angielski, niemiecki, francuski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (Aneks 9.8) przez jednego z autorów opracowania (■■■■, 1. aktualizacja: ■■■■, 2. aktualizacja: ■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■, 1. aktualizacja: ■■■■, 2. aktualizacja: ■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane,
- jakość życia.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych zakwalifikowanych do opracowania przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration*, natomiast wiarygodność badań nierandomizowanych oceniono przy użyciu formularza zaproponowanego przez brytyjską agencję NICE (patrz Aneks 9.9).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,

- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku* (Tab. 3).

Tab. 3 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, rozstępy międzykwartyłowe (ang. *interquartile range*, IQR), wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, estymowane współczynniki dotyczące przeżycia i częstości zjawisk, wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) oraz ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Brakujące wartości współczynników OR i przedziałów ufności dla punktów końcowych z badań randomizowanych, które można porównać pośrednio metodą Buchera (porównanie ibrutinib vs terapia standardowa) obliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych na podstawie raportowanych częstości zdarzeń z wykorzystaniem programu Microsoft Excel (w procesie aktualizacji raportu korzystano natomiast z Sophie v.1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0)).

Z uwagi na włączenie do przeglądu badań klinicznych jednego badania RCT nie wykonywano metaanalizy wyników. Opis metody przeprowadzonego porównania pośredniego opisano w poniższym rozdziale.

3.6 Metoda porównania pośredniego

W sytuacji braku wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio dwie terapie (badań typu *head to head*), istnieje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, przez tzw. wspólną referencję, czyli z reguły placebo lub kontrolę aktywną.⁴

Jednym z prostszych i częściej używanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację.

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. (J. Clin. Epidemiol 1997, patrz Aneks 9.10)⁵. Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, t.j. ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i ilorazu szans (*odds ratio*, OR). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych – średniej ważonej różnic (*weighted mead difference*, WMD).⁶

W poniższej analizie porównanie pośrednie (ibrutinib vs. terapia standardowa) wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych oraz metodę Buchera zaadoptowaną przez Songa (2003) do oceny miar bezwzględnych. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (temsirolimus)

wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio ibrutynib z terapią standardową.

3.7 Synteza jakościowa

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową komparatora tj. terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań ibrutynibu i bendamustyny, włączonych do analizy. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach ibrutynibu, jak i bendamustyny.

4 WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1, odnaleziono i zakwalifikowano 8 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu stosowanego w nawracającym lub opornym na leczenie MCL (Njue 2015⁷, Ball 2020⁸, Caldeira 2019⁹, Parrott 2018¹⁰, Pellgrini 2021¹¹, Telford 2019¹², Wang 2020¹³ oraz Yun 2017 por. Tab. 4).

Poza opisem ww. przeglądów dokonano również oceny ich wiarygodności posługując się skalą oceny AMSTAR2.

Tab. 4 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Njue 2015	<p>Cel: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Pubmed, Embase, Cochrane Library (od stycznia 1997 do sierpnia 2012), bazy konferencyjne : American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Hematology Association (EHA) (2011-2012), American Society of Hematology (ASH), European Society for Medical Oncology (ESMO) (2010-2011), baza clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po co najmniej jednej linii leczenia, nie kwalifikujący się do chemioterapii w wysokich dawkach lub przeszczepu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (hematologiczne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia)</p> <p>Metodyka badań: badania II-IV fazy, raportowana skuteczność w badaniach, włączano także badania pacjentów z NHL, jeśli raportowano w nich osobne wyniki dla chorych z MCL, publikacje w języku angielskim</p> <p>Inne: badania kliniczne i obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 59 badań, z czego 6 było badaniami z grupą kontrolną (5 RCT), a 53 badaniami z pojedynczym ramieniem. Odnaleziono jeden abstrakt dotyczący ibrutynibu, związany z później opublikowanym badaniem II fazy (Wang 2013/2015).</p> <p>Kluczowe wyniki: W odnalezionych badaniach oceniano łącznie 40 różnych schematów leczenia, w tym 6 różnych schematów w badaniach z grupą kontrolną. Nie przeprowadzono metaanalizy wyników z uwagi na fakt małej liczby badań kontrolowanych oraz występowanie różnych schematów leczenia w co najwyżej jednym badaniu kontrolowanym. Wśród badań kontrolowanych oraz badań z pojedynczym ramieniem o liczebności populacji > 15 pacjentów: odsetek odpowiedzi na leczenie raportowano w 31 badaniach (3 RCT), DOR w 10 badaniach (1 RCT), PFS w 14 badaniach (3 RCT), OS w 12 badaniach (3 RCT), zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w 16 badaniach (2 RCT). W przeglądzie opisano wstępne wyniki badania II fazy ibrutynibu dotyczące ORR (67%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Pomimo znacznej liczby badań klinicznych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności leczenia różnych schematów terapeutycznych wśród pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, mała liczba badań dobrej jakości (w tym randomizowanych) utrudnia scharakteryzowanie optymalnego leczenia.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość (obecność jednej krytycznej wady tj. braku uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i powodami ich wykluczenia oraz obecność wad niekrytycznych)</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Ball 2020	<p>Cel: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących częstości występowania ryzyka zakażeń w trakcie leczenia nowotworów B-komórkowych (w tym nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka) z zastosowaniem ibrutynibu</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Embase, Medline, Web of Science, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, European Union Clinical Trials Register oraz ClinicalTrials.gov (przeszukanie ograniczone do 15 stycznia 2019 roku)</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nowotworami B-komórkowymi</p> <p>Punkty końcowe: zakażenia ogółem, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane porównujące ibrutynib z innymi terapiami (lub PLC bądź brakiem leczenia), raportujące wyniki dotyczące zakażeń związanych ze stosowaniem leczenia</p> <p>Inne: -</p>	<p>Włączone badania: Do ostatecznej ilościowej analizy włączono 7 badań randomizowanych III fazy, które obejmowały łączną populację 2167 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL</p> <p>Kluczowe wyniki: Autorzy odnieśli wyniki do wszystkich włączonych badań oraz do badań uwzględniających jedynie chorych z CLL. Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Na podstawie wyników wszystkich badań (cała populacja chorych z nowotworami B-komórkowymi) wykazano statystycznie istotny wzrost częstości zakażeń ogółem (dowolnego stopnia) u pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 1.34 [1,06; 1,69]; p = 0,015). Ryzyko wystąpienia zakażeń stopnia 3-5 było również znacząco zwiększone w grupie ibrutynibu, ze statystycznie istotną różnicą w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 1,35 [1,05; 1,74]; p = 0,018). Wyniki z uwzględnieniem dostosowania do trwania leczenia także wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy ibrutynibem i grupą kontrolną zarówno w odniesieniu do występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń stopnia 3-5 (odpowiednio IRR = 1,28 [1,02; 1,62]; p = 0,037 oraz IRR = 1,30 [1,03; 1,64; p = 0,026). Uwzględniając dominujące typy zakażeń odnotowane u pacjentów, stosowanie ibrutynibu nie wpływało na istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zapalenia płuc (RR = 1,25 [0,85; 1,84]; p = 0,260) oraz wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem (RR = 1,26 [0,94; 1,70]; p = 0,122)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z innymi terapiami jest związane ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia u pacjentów z nowotworem B-komórkowym</p> <p>Ryzyko wystąpienia dominujących typów zakażeń nie różni się znacząco między ibrutynibem i innymi terapiami (brak istotnych statystycznie różnic między grupami) co jednak można tłumaczyć niespójnym sposobem raportowania wyników występującego między badaniami.</p> <p>Wyniki analizy potwierdzają konieczność monitorowania występowania zakażeń u pacjentów otrzymujących ibrutynib.</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
			<p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość (obecność jednej krytycznej wady tj. braku uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i powodami ich wykluczenia oraz obecność wad niekrytycznych)</p>
<p>Caldeira 2019</p>	<p>Cel: systematyczne podsumowanie wyników dotyczących częstości występowania ryzyka nadciśnienia oraz migotania przedsionków u pacjentów leczonych ibrutynibem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Clinical-Trials.gov. (przeszukanie przeprowadzone w grudniu 2018 roku)</p>	<p>Populacja: Pacjenci leczeni ibrutynibem (brak ograniczenia do diagnozy)</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania nadciśnienia tętniczego, częstość występowania migotania przedsionków</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane porównujące ibrutynib z innymi terapiami (lub PLC bądź brakiem leczenia)</p> <p>Inne: -</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 8 badań randomizowanych, które obejmowały łączną populację 2580 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL</p> <p>Kluczowe wyniki: Autorzy odnieśli wyniki do wszystkich włączonych badań oraz do badań. Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Analiza wykazała, że ibrutynib w porównaniu z innymi terapiami znamienne zwiększa ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego (RR = 2,82 [1,52; 5,23]; p < 0,001) oraz ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (RR = 4,69 [2,17; 7,64]; p < 0,001)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie ibrutynibu jest związane ze znacznie zwiększonym ryzykiem zarówno nadciśnienia, jak i migotania przedsionków. Aby lepiej scharakteryzować to ryzyko, konieczne są badania z dłuższymi okresami obserwacji</p> <p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość (obecność jednej krytycznej wady tj. braku uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i powodami ich wykluczenia oraz obecność wad niekrytycznych)</p>
<p>Parrott 2018</p>	<p>Cel: systematyczna ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leczenia terapii stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), w przypadku którego nie można zastosować intensywnej terapii</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy):</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, po co najmniej jednej linii leczenia, nie kwalifikujący się do intensywnej terapii lub przeszczepu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 7 badań randomizowanych obejmujących łącznie populację około 930 pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL</p> <p>Kluczowe wyniki: Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie przeprowadzono analizy ilościowej badań. Autorzy odnieśli wyniki do odrębnie porównywanych schematów leczenia w poszczególnych badaniach. Wyniki dotyczące ibrutynibu zawarte były we włączonym badaniu Dreyling 2016 porównującym interwencję z temsirolimusem. Analiza obejmująca (mediana okresu obserwacji 20 miesięcy) wykazała, że ibrutynib w porównaniu z temsirolimusem przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji (HR = 0,43 [0,32;</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
	<p>Medline, Embase, i Cochrane Library (od 1 stycznia 1994 roku do 29 maja 2016 roku) Materiały konferencyjne ze stron the American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association, American Society of Clinical Oncology, i European Society of Medical Oncology (przeszukanie obejmowało 5 wcześniejszych lat), analiza referencji badań oraz artykułów przeglądowych i wytycznych the National Comprehensive Cancer Network, European Society of Medical Oncology, ASH, British Society of Haematology i European Mantle Cell Lymphoma; bazy www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialregister.eu (przeszukanie do 24 grudnia 2016)</p>	<p>progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane porównujące różne schematy leczenia w tym ibrutynib</p> <p>Inne: -</p>	<p>0,58]; $p < 0.0001$). Ibrutynib przyczynił się także do redukcji ryzyka zgonu, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (HR = 0,76 [0,53; 1,09]; $p = 0,1324$). W grupie leczonej ibrutynibem nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, podczas gdy w grupie stosującej temsirolimus mediana OS wyniosła 21,3 miesiące. W badaniu wykazano także istotne statystycznie różnice na korzyść ibrutynibu w odniesieniu do odsetka osób uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie ocenianą przez niezależną komisję (72% vs 40%; $p < 0,001$). Analiza bezpieczeństwa wykazała zmniejszone występowania ryzyko zdarzeń doprowadzających do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki w grupie ibrutynibu w porównaniu z grupą leczoną temsirolimusem (odpowiednio 6% i 4% vs 26% i 43%)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wnioski z przeglądu zostały odniesione do wszystkich badań. Autorzy zauważyli, że wyniki związane z przeżyciem wolnym od progresji, przeżyciem ogólnym oraz odpowiedzią na leczenie wskazują na korzyść ze stosowania leczenia eksperymentalnego. Żadne z badań RCT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w porównaniu z komparatorem jednocześnie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji jaki i przeżycia ogólnego. Zauważono także brak odpowiedniej liczby badań RCT dla nawrotowego/opornego MCL, które umożliwiłyby wskazanie optymalnych terapii dla tego wskazania. Większość obecnie toczących się badań ma charakter prób jednoramiennych</p> <p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość (obecność jednej krytycznej wady tj. braku uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i powodami ich wykluczenia oraz obecność wad niekrytycznych)</p>
Pellegrini 2021	<p>Cel: Ocena częstości występowania oraz czynników prognostycznych powikłań krwotocznych i migotania przedsionków u pacjentów leczonych ibrutynibem w dowolnych warunkach i wskazaniach</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci leczeni ibrutynibem (brak ograniczenia do diagnozy)</p> <p>Punkty końcowe: Incydenty krwawienia, nowo występujące migotanie przedsionków</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 85 publikacji, (39 pełnotekstowych manuskryptów i 46 abstraktów konferencyjnych), w tym 11 RCT, 49 prospektywnych badań kohortowych i 25 badań retrospektywnych, które obejmowały łączną populację 7317 pacjentów. Populacji z MCL dotyczyły 22 badania. Pozostałe badania obejmowały pacjentów z CLL (N=57), WM (N=6) i MZL (N=1).</p> <p>Kluczowe wyniki: Zgłaszane przypadki krwawienia różniły się znacznie w poszczególnych badaniach. W 3 badaniach nie opisano żadnych przypadków krwawień, podczas gdy</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
	<p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Embase (przeszukanie przeprowadzono 6 kwietnia 2019)</p>	<p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne, badania kohortowe (prospektywne i retrospektywne), serie przypadków (nie wykluczano badań na podstawie ich rodzaju, rodzaju publikacji czy daty publikacji)</p> <p>Inne: -</p>	<p>w innym badaniu krwawienia (dowolnego stopnia) zgłoszono u 78% pacjentów. Łączne dane szacunkowe wyniosły 28% dla jakichkolwiek krwawień (95%CI: 22%; 34%; I²=94%) i 3% dla poważnych krwawień (95%CI: 2%; 4%; I²=70%). Ryzyko krwawień było wyższe w badaniach obejmujących starszą populację tj. mediana wieku ≥66 lat (34% vs. 22% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 4% vs. 2% dla poważnych krwawień), większą dawkę ibrutynibu tj. 560 mg w por. do 420 mg (34% vs. 29% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 3% vs. 2% dla poważnych krwawień), większy odsetek pacjentów z małopłytkowością (31% vs. 21% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 3% vs. 2% dla poważnych krwawień) oraz większy odsetek pacjentów poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu (59% vs. 33% dla krwawień dowolnego stopnia oraz 9% vs. 2% dla poważnych krwawień).</p> <p>Odnotowywana częstość nowo pojawiającego się migotania przedsionków (AF) u pacjentów leczonych ibrutynibem różniła się znacznie w poszczególnych badaniach. W 3 badaniach nie zgłoszono żadnych nowych przypadków AF, podczas gdy w innym badaniu odsetek pacjentów z nowo rozpoznanym AF wyniósł 38%. Łączny odsetek pacjentów z AF wyniósł 8% (95%CI 7%; 10%, I²=73%). Częstość diagnozowania AF była wyższa w badaniach obejmujących starszą populację tj. mediana wieku ≥66 lat (10% vs. 7%). Łączna częstość występowania wyniosła 9% u pacjentów leczonych 420 mg ibrutynibu, w porównaniu do 8% u pacjentów leczonych wyższą dawką tj. 560 mg.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zgłaszanie przypadków krwawień i migotania przedsionków znacznie różniło się między badaniami ibrutynibu. Uzyskane wyniki wskazują na istotne ryzyko krwawień i pojawienia się migotania przedsionków w praktyce klinicznej. Wiele obserwacji sugeruje jednak niedoszacowanie ryzyka krwawienia w praktyce klinicznej. Kolejne badania powinny mieć na celu poprawę metodologii, co wsparłoby decyzje terapeutyczne podejmowane w praktyce klinicznej.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Krytyczna jakość (obecność trzech krytycznych wad tj. brak uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi, brak informacji odnośnie odpowiednich metod statystycznych do zestawienia wyników i nieprzeprowadzenie odpowiedniego badania dotyczącego błędów publikacji oraz obecność wad niekrytycznych).</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Telford 2019	<p>Cel: porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa akalabrutynibu z innymi terapiami celowanymi (w tym ibrutynibem, bortezomibem, lenalidomidem, temsirolimusem także schematami skojarzonymi z tymi terapiami) stosowanych w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą MAIC)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy):</p> <p>Embase, Medline, Medline In Process, the Cochrane Library, Abstrakty American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, the American Society of Hematology, the International Conference on Malignant Oncology, the Academy of Managed Care Pharmacy congress (od 1996 do grudnia 2017 roku)</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie MCL</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań:</p> <p>Badania randomizowane, badania nierandomizowane oraz badania jednoramienne</p> <p>Inne:</p> <p>-</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Do porównania pośredniego włączono 14 badań (randomizowanych lub jednoramiennych) obejmujących populację z nawracającym lub opornym na leczenie MCL (brak informacji o liczbie pacjentów)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Odniesienie do przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między akalabrutynibem i ibrutynibem. Profil bezpieczeństwa był porównywalny między akalabrutynibem oraz ibrutynibem. Odnotowano znamienne statystycznie różnicę na niekorzyść akalabrutynibu w odniesieniu do występowania ryzyka niedokrwistości w porównaniu ze schematem ibrutynibu i rytuksymabu (estymowana średnia różnica [95% CI] wyniosła 9,7% [3,2; 16,2]; p<0,01)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Autorzy odnieśli wnioski z przeglądu do akalabrutynibu. Wyniki porównania z innymi terapiami celowanymi wskazują, że akalabrutynib może przyczynić się do uzyskiwania zwiększonych odsetków pacjentów z odpowiedzią. Ponadto uzyskane wyniki wskazują na tendencję wydłużenia przeżycia wolnego od progresji u pacjentów i ulepszony profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych akalabrutynibem.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Krytyczna jakość (obecność dwóch krytycznych wad wady tj. braku uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i braku oceny prawdopodobieństwa błędu publikacji powodami ich wykluczenia oraz brak oceny prawdopodobieństwa błędu publikacji oraz obecność wad niekrytycznych)</p>
Wang 2020	<p>Cel: Oszacowanie względnego ryzyka ogólnego krwawienia (krwawienia jakiegokolwiek stopnia) poważnego krwawienia związanego z przyjmowaniem</p>	<p>Populacja:</p> <p>Pacjenci z nowotworami złośliwymi z komórek B</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Krwawienie związane z przyjmowaną terapią</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Do analizy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych, w tym 9 opublikowanych w formie pełnotekstowej, 1 w formie abstraktu konferencyjnego i 1 zarejestrowane na clinicaltrials.gov. Badania obejmowały łącznie 4 288 pacjentów (2 357 pacjentów leczonych ibrutynibem i 1 931 pacjentów w grupach kontrolnych). Większość (8 z 11) badań dotyczyła populacji pacjentów z CLL,</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
	<p>ibrutinibu u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Embase, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov (od stycznia 2000 do lutego 2020 roku)</p>	<p>(krwawienie ogólne i poważne krwawienie)</p> <p>Metodyka badań: Randomizowane badania kliniczne</p> <p>Inne: -</p>	<p>1 badanie przeprowadzono wśród pacjentów z WM, 1 w populacji z MCL i 1 u pacjentów z DLBCL.</p> <p>Kluczowe wyniki: We wszystkich badaniach raportowano poważne krwawienie, a w 7 krwawienie ogólne (jakiegokolwiek stopnia). Terapia ibrutinibem wiązała się z istotnie zwiększonym ryzykiem krwawienia (krwawienia ogólnego i poważnego krwawienia) u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B (odpowiednio RR=2,56; 95%CI: 1,68; 3,90; p<0,0001 oraz RR=2,08; 95%CI: 1,36; 3,16; p=0,0006). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka krwawienia między subpopulacjami pacjentów w zależności od dawki i sposobu leczenia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ibrutinib wiązał się ze znacznie wyższym ryzykiem krwawienia (zarówno krwawienia ogólnego, jak i poważnego krwawienia) u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B, zwłaszcza u pacjentów z CLL. Niniejsza analiza dostarcza silnych dowodów na ścisłe monitorowanie krwawienia u pacjentów otrzymujących ibrutinib, jednakże mechanizmy, przez które ibrutinib zwiększa ryzyko krwawień, czynniki ryzyka krwawień oraz możliwości jednoczesnego zastosowania terapii przeciwzakrzepowej wymagają dalszych badań.</p> <p>Ocena AMSTAR2: Krytyczna jakość (obecność dwóch krytycznych wad tj. brak uwzględnienia listy z badaniami wykluczonymi i brak wyraźnego stwierdzenia, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu oraz obecność wad niekrytycznych).</p>

Autor i rok	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Yun 2017	<p>Cel: ocena ryzyka migotania/trzepotania przedsionków oraz ocena ryzyka wystąpienia krwawienia związanego z leczeniem ibrutynibem u pacjentów z różnymi nowotworami hematologicznymi w porównaniu z leczeniem chemioterapeutycznym lub biologicznym</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Embase, Cochrane of Systematic Reviews, abstrakty konferencyjne (przeszukanie ograniczone do 15 maja 2016 rok)</p>	<p>Populacja: Pacjenci z różnymi nowotworami hematologicznymi (CLL/SLL, MCL i MW)</p> <p>Punkty końcowe: Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków (w tym uwzględnienie stopnia ich ciężkości), częstość występowania krwawień (w tym uwzględnienie stopnia ich ciężkości)</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane porównujące leczenie oparte na ibrutynibie z innymi terapiami (chemioterapią lub lekami biologicznymi)</p> <p>Inne: -</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 4 badania randomizowane, które obejmowały łączną populację 1518 pacjentów. Tylko jedno badanie dotyczyło populacji z MCL. Pozostałe badania w większości dotyczyły populacji pacjentów z CLL</p> <p>Kluczowe wyniki: Autorzy odnieśli wyniki do wszystkich włączonych badań oraz do badań. Nie zaprezentowano odrębnych wyników dla pacjentów z MCL. Ibrutynib w porównaniu z innymi terapiami istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania ciężkich przypadków migotania przedsionków oraz trzepotania przedsionków (RR = 3,80 [1,56; 9,29]; p<0,003), jak również przypadków migotania/trzepotania przedsionków ogółem (RR = 8,81 [2,70; 28,75]); p = 0,0003) oraz przypadków krwawień ogółem (RR = 2,93 [1,14; 7,52]; p = 0,03). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu dużych krwawień u pacjentów otrzymujących ibrutynib w porównaniu z grupami kontrolnymi (RR = 1,72 [0,95; 3,11]; p = 0,07).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie ibrutynibu jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania migotania/trzepotania przedsionków oraz krwawienia. Pacjenci stosujący ibrutynib wymagają monitorowania</p> <p>Ocena AMSTAR2: Niska jakość (obecność jednej krytycznej wady oraz obecność wad niekrytycznych)</p>

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono i zakwalifikowano jedno randomizowane, otwarte (ang. *open label*) badanie III fazy dla ibrutynibu (RAY, Dreyling 2016³, IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Dodatkowo do przeglądu włączono także 3 niekontrolowane badania II fazy (*open-label*) w celu uzupełnienia wyników o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutynibu (badanie Wang 2013¹⁴, IID wg AOTMiT, badanie Maruyama 2016¹⁵, IID wg AOTMiT oraz badanie SPARK, IID wg AOTMiT). Badanie SPARK nie posiada pełnotekstowej publikacji, jednak ze względu na ujęcie tego badania w raporcie z procesu rejestracyjnego EMA o wysokiej wiarygodności zdecydowano o jego włączeniu do analizy. Charakterystykę i wyniki badań II fazy przedstawiono w Aneksie do niniejszej analizy klinicznej (por. 9.14). Do analizy klinicznej włączono ponadto 11 badań raportujących efektywność rzeczywistą ibrutynibu.

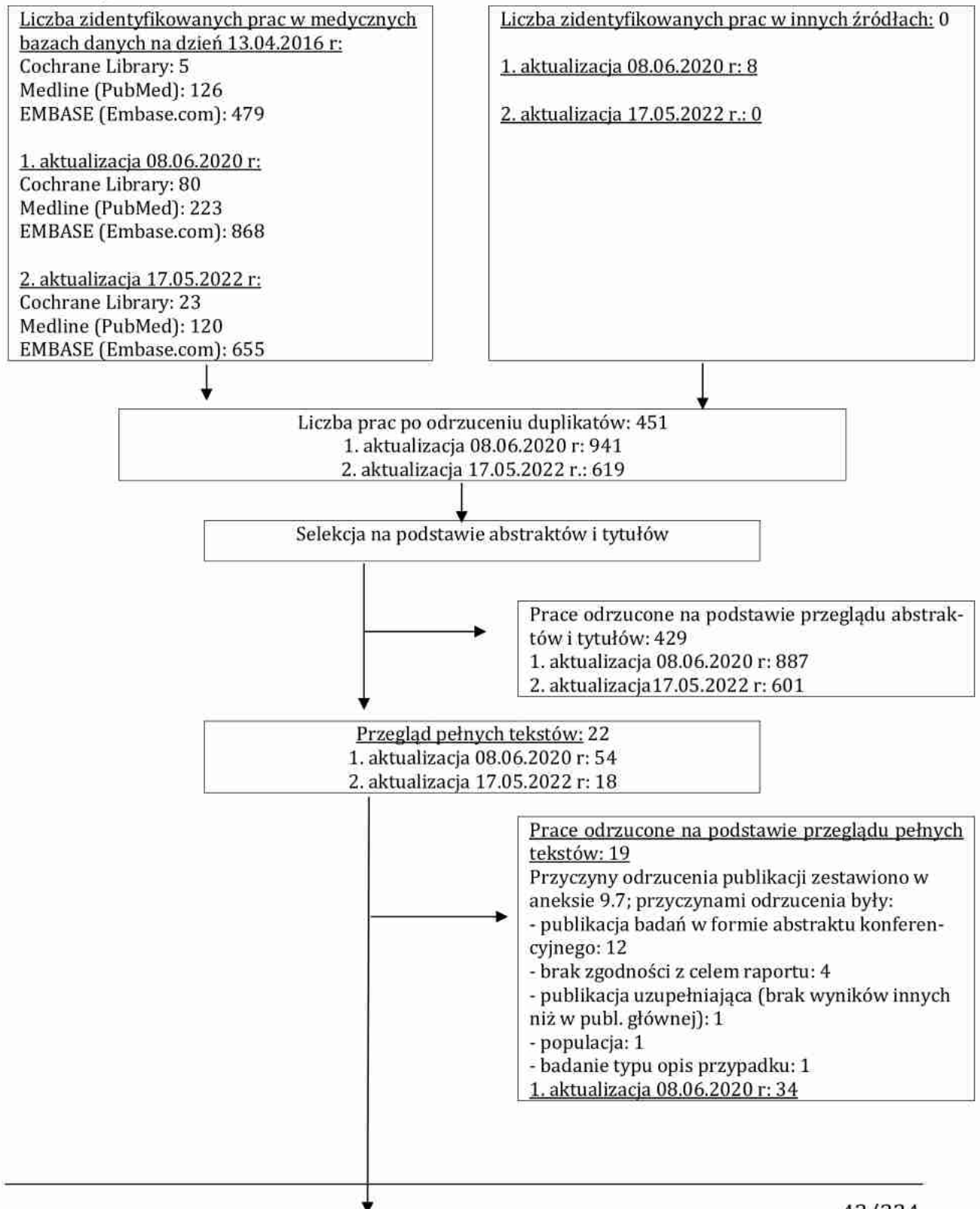
Odnalezione badanie III fazy Dreyling 2016 obejmowało porównanie ibrutynibu z nierafundowanym w Polsce temsirolimusem. W związku z tym przeprowadzono drugie przeszukanie systematyczne, którego celem była identyfikacja badań randomizowanych umożliwiających porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową przez wspólną grupę referencyjną (temsirolimus). W ramach przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno randomizowane, otwarte (ang. *open label*) badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu vs. terapia standardowa (Hess 2009¹⁶ IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Badanie to wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. terapia standardowa. Z racji tego, że bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta wyżej wspomnianym badaniem Hess 2009 (umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową), wykonano oddzielny przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora. W ramach powyższego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie (Rummel 2016¹⁷) obejmujące porównanie terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab ze schematem fludarabina i rytuksymab.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ibrutynibu przedstawiono na Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań komparatora tj. terapii standardowej przedstawiono w Aneksie 9.4. Z kolei schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla bendamustyny przedstawiono w Aneksie 9.5.

W dniu 06.05.2022 r. (data pierwszego przeglądu 21.04.2016 r., data pierwszej aktualizacji 02.07.2020) przeszukano także stronę *clinicaltrials.gov* pod kątem badań ibrutynibu w MCL, ale nie odnaleziono dodatkowych badań z opublikowanymi wynikami, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej zestawiono w Aneksie 9.5. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie 9.7. Obaj analitycy byli zgodni co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (diagram PRISMA¹⁸).



Przyczyny odrzucenia publikacji (szczegóły w aneksie 9.7):

Metodyka: 9

Populacja: 3

Inne: 22

2. aktualizacja 17.05.2022 r: 12

Przyczyny odrzucenia publikacji (szczegóły w aneksie 9.7):

Populacja: 5

Metodyka: 4

Inne: 3

Prace zakwalifikowane: 11

- badanie III fazy, randomizowane: 1 (9 publikacji)*

- badania II fazy, niekontrolowane: 3 (11 publikacji)*

- badania efektywności rzeczywistej: 11 (11 publikacji)

* Raporty NICE oraz EMA są źródłem danych dla kilku badań, zatem liczba publikacji podana w nawiasach różni się od ogólnej liczby włączonych publikacji.

4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno randomizowane badanie (Dreyling 2016) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem, stosowanych u chorych na nawracającego i opornego na leczenie MCL. Ponadto zakwalifikowano jedno badanie randomizowane (Hess 2009) dla komparatora tj. terapii standardowej, aby poprzez wspólną referencję (temsirolimus) przeprowadzić porównanie pośrednie ibrutynib vs. terapia standardowa. Z racji tego, że bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta wyżej wspomnianym badaniem Hess 2009, wykonano oddzielny przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora. W ramach powyższego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie (Rummel 2016) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab w porównaniu ze schematem fludarabina i rytuksymab, stosowanych u chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka.

Badanie Dreyling 2016 (MCL3001) włączone do przeglądu sklasyfikowano jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (IIA wg AOTMiT). Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (N=139) w dawce 560 mg (raz dziennie) w porównaniu z temsirolimusem (N=141) stosowanym w zmiennej dawce, tj. przez pierwsze 3 tyg. (1 cykl) dawka 175 mg raz na tydzień, w kolejnych cyklach dawka 75 mg raz na tydzień u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL. W ramach badania przeprowadzono analizę pośrednią, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, a także analizę końcową, dla której mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca. W badaniu analizowano hipotezę *superiority*. Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development.

Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując badanie Hess 2009, sklasyfikowane jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (IIA wg AOTMiT), którego celem było wykazanie skuteczności temsirolimusu w dwóch wersjach dawkowania (I wersja – 175/75 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 75 mg raz na tydzień, N=54; II wersja 175/25 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 25 mg raz na tydzień, N=54) w porównaniu z terapią standardową (większość chorych stosowała gemcytabinę oraz fludarbinę w monoterapii, N=54). W badaniu analizowano hipotezę *superiority*. Analizę skuteczności wykonano w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była firma Pfizer.

Zestawienie wyników dla bendamustyny, stanowiącej składową komparatora w niniejszej analizie klinicznej tj. terapii standardowej, a nie uwzględnionej w wyżej opisanym badaniu Hess 2009, wykonano w oparciu o badanie Rummel 2016. Badanie Rummel 2016 sklasyfikowane zostało jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (IIA wg AOTMiT), którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab ze schematem bendamustyna i fludarabina (fludarabina stanowi składową standardowej terapii w badaniu Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową) u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. Pacjenci z MCL stanowili 20,4% populacji badania (n=47). Wyniki dla pacjentów z MCL przedstawiono oddzielnie w suplemencie do badania i to one zostaną przedstawione w niniejszej analizie klinicznej. W badaniu analizowano hipotezę *non-inferiority*. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była grupa StiL (niem. *Studiengruppe indolente Lymphome*).

Tabelaryczne podsumowanie metodologii badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5 Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych (III fazy) włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Metoda randomizacji	Analiza wyników	Sponsor
Badania pierwotne ibrutynibu											
Dreyling 2016 ³ (RAY)	98: Unia Europejska, Ameryka Łacińska, region Azji i Pacyfiku (<i>Asia-Pacific</i>)	280	mediana czasu obserwacji: Analiza pośrednia: 20 mies. Analiza końcowa: 38,7 mies.	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, po 1 lub więcej wcześniejszej linii immuno(rytuksymab)-chemioterapii	Ibrutynib ibrutynib: 560 mg codziennie (N=139 ITT)	Temsirolimus temsirolimus: 175 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (pierwszy cykl); 75 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (kolejny cykl); cykl: 21 dni (N=141 ITT)	200 (71%), w tym 2 nie otrzymało interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych, zgód, odmowy terapii	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> , badanie III fazy, IIA wg AOT-MiT, testujące hipotezę <i>superiority</i>	randomizacja centralna 1:1, komputerowa, z użyciem permutowanych bloków, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS, stratyfikacja ze względu na liczbę poprzednich linii terapii oraz wskaźnik ryzyka w MCL (sMIPI)	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Janssen Research & Development
Badania pierwotne komparatora tj. terapii standardowej											
Hess 2009 ¹⁶	72: USA, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Chiny, Francja, Niemcy,	162	czas obserwacji: maks. 31 miesięcy (na podstawie krzywej KM dla OS, Hess 2009) mediana czasu	Chorzy z nawrotowym i/lub opornym MCL, podzielani na 3 grupy: 2 grupy (175/75-	Temsirolimus temsirolimus: 175 mg, IV, raz na tydzień przez pierwsze 3 tygodnie;	terapia standardowa: gemcytabina IV (42%), fludarabina IV (23%), fludarabina doustnie (4%), chlorambucyl doustnie (6%), kładrybina	137 (85%), w tym 1 nie otrzymał interwencji, pozostali z powodu progresji, działań niepożądanych,	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> , badanie III fazy, IIA wg	randomizacja w układzie 1:1:1, brak opisu	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co	Pfizer

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Metoda randomizacji	Analiza wyników	Sponsor
	Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Szwajcaria, UK		leczenia: tems. 175/75: 12 tygodni [1-97 tyg.] tems. 175/25: 14 tygodni [1-172 tyg.] terapia standardowa: 5 tygodni [1-35 tyg.]	mg i 175/25-mg tems. i jedna leczona terapią standardową	75 mg, IV, raz na tydzień (I opcja); 25 mg, IV, raz na tydzień (II opcja); (N=54 175/75-mg, N=54 175/25-mg)	IV (6%), etopozyd IV (6%), cyklofosfamid doustnie (4%), talidomid (4%), winblastyna (4%), alemtuzumab (2%), lenalidomid doustnie (2%) (N=54)	zgonów, odmowy terapii	AOTMiT, testujące hipotezę <i>superiority</i>		najmniej jedną dawkę leku)	
Badania pierwotne bendamustyny (składowa komparatora tj. terapii standardowej)*											
Rummel 2016	55: Niemcy	230, w tym 47 z MCL	mediana czasu obserwacji: 96 miesięcy (IQR: 73,2; 112,9)	Chorzy z nawrotnym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka	Bendamustyna + rytuksymab bendamustyna: 90 mg/m ² w dniach 1 i 2 cyklu (podawany jako 30-minutowy wlew); co 4 tygodnie do 6 razy; rytuksymab: 375 mg/m ² dnia 1 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy	fludarabina** + rytuksymab fludarabina: 25 mg/m ² w dniach 1-3 cyklu); co 4 tygodnie do 6 razy; rytuksymab: 375 mg/m ² dnia 1 cyklu; co 4 tygodnie do 6 razy N=114 (w tym 23 pacjentów z MCL)	11 (4,8%), w tym 5 pacjentów z powodu innej histologii chłoniaka lub białaczki, 1 pacjent utracony z obserwacji, 1 pacjent z wycofaną świadomą zgodą na leczenie, 1 pacjent, który nie otrzymał chemioterapii i 1 nie otrzymał	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, <i>open-label</i> , badanie III fazy; IIA wg AOTMiT, testujące hipotezę <i>non-inferiority</i>	randomizacja centralna w stosunku 1:1 za pomocą permutowanych bloków o losowo zmiennej wielkości bloku, ze stratyfikacją według histologicznych podtypów chłoniaka i ostatnio przyjmowanych terapii	Skuteczność i bezpieczeństwo: <i>per protocol</i>	StiL (Studien gruppe indolente Lymphome) group

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Metoda randomizacji	Analiza wyników	Sponsor
					N=116 (w tym 24 pacjentów z MCL)		przypisanego leczenia				

IV: dożylnie (ang. *intravenous*)

* bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową

** fludarabina stanowi terapię standardową w badaniu Hess 2009, przez które ibrutynib został pośrednio porównany ze standardową terapią

4.2.2 Wiarygodność badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration¹⁹ (por. Aneks 9.9).

W ramach przeglądu systematycznego analizie wiarygodności poddano trzy badania randomizowane III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009, Rummel 2016). Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Dreyling 2016 oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach, natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniach Hess 2009 i Rummel 2016 oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie odpowiednio obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na brak opisu metody randomizacji i metody ukrycia kodu alokacji oraz obejmującej ryzyko przy pomiarze punktów końcowych wynikające z braku zaślepienia osób oceniających punkty końcowe.

Skróconą ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 6, natomiast szczegółową ocenę przedstawiono w aneksie (por. Aneks 9.11).

Tab. 6 Skrócona ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego wg skali Cochrane

Domena	Dreyling 2016	Hess 2009	Rummel 2016
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie
Domena 3: Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie	Niskie
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie	Niskie
Podsumowanie: Ogólne ryzyko błędu	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

4.2.3 Opis populacji

Do badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego (Dreyling 2016, Hess 2009) kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą nawracającego i/lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Warunkiem kwalifikacji była także uprzednio zastosowana immunoterapia oraz dobry stan kliniczny. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Do randomizowanego badania klinicznego bendamustyny (Rummel 2016), stanowiącej składową komparatora tj. standardowej terapii włączano dorosłych pacjentów z potwierdzoną histologicznie diagnozą jednego z następujących chłoniaków: chłoniak grudkowy (stopień 1 i 2), chłoniak limfoplazmatyczny (makroglobulinemia Waldenströma), chłoniak z małych limfocytów, guzowaty i uogólniony chłoniak strefy brzeżnej lub chłoniak z komórek płaszczka (MCL), sklasyfikowanych jako nawracające. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki populacji pacjentów z MCL. Warunkiem kwalifikacji był także stan sprawności wg WHO: 0-2 oraz dobry stan kliniczny. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie terapię kontynuowano przez maksymalnie 6 cykli.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 7.

Liczebność grup w badaniu Dreyling 2016 była niemal trzykrotnie wyższa niż w badaniu Hess 2009 czy badaniu Rummel 2016 (odpowiednio ~140, ~50, ~47). Mediana wieku pacjentów w badaniach Dreyling 2016 i Hess 2009 wynosiła około 68 lat, a przewagę stanowili mężczyźni (~70%). Odpowiada to charakterystyce pacjentów z MCL wskazywanych w wytycznych (MCL częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, a mediana wieku chorych zbliżona jest do 65 lat).²⁰ Z kolei w badaniu Rummel 2016 mediana wieku była nieco wyższa i wynosiła 71,6 lat oraz 69,4 lat odpowiednio w grupie BR (bendamustyna i rytuksymab) oraz FR (fludarabina-rytuksymab).

Populacje opisywanych badań obejmowały pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor) dotyczył niemal 100% populacji w obu badaniach randomizowanych Dreyling 2016 i Hess 2009). W badaniu Dreyling 2016 blisko 70% chorych miało odnotowany umiarkowany lub wysoki wskaźnik ryzyka MIPI. Wariant blastoidny MCL, wskazywany przez klinicystów jako gorzej rokujący, dotyczył nieco ponad 10% chorych w badaniach Dreyling 2016 i Hess 2009. Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 2 w badaniu Dreyling 2016, oraz 3 i 4 w badaniu Hess 2009 (odpowiednio w grupie leczonych temsirolimusem oraz IC). Mediana ta jest większa w badaniu Hess 2009 w porównaniu z badaniem Dreyling 2016, ale z kolei zakres (1-9) liczby poprzednich terapii jest większy w badaniu skuteczności ibrutynibu niż w badaniu dla terapii standardowej (2-7). W badaniu Rummel 2016 nieznaczna większość pacjentów przyjmowała uprzednio 1 terapię (51,1%), 31,9% przyjmowało 2 terapie, a pozostała częściej ≥ 3 terapie. Czas od diagnozy do randomizacji w populacjach badań Dreyling 2016 i Hess 2009 był zbliżony i wynosił ok. 4 lat. Szczegółowy opis populacji w badaniach przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 7 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badania pierwotne ibrutinibu		
Dreyling 2016	<ul style="list-style-type: none"> - co najmniej jedna wcześniejsza linia immunochemioterapii (rytuksymab); - udokumentowana oporność lub nawrót po wcześniejszej terapii; - mierzalna zmiana wg kryteriów <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>; - status ECOG: 0-1. 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia, naświetlania, inne badane leki w ciągu 3 tygodni przed badaniem; - leczenie przeciwciałami w ciągu 4 tygodni przed badaniem; - immunokoniugaty w ciągu 10 tygodni przed badaniem; - poprzednie leczenie mTOR lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona. <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności.
Badania pierwotne komparatora tj. terapii standardowej		
Hess 2009	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - potwierdzona przez badacza diagnoza MCL na podstawie histologii, immunofenotypu i badania aktywności cykliny D1; - oporność lub/i nawrót po 2-7 wcześniejszych liniach leczenia; - zastosowanie w uprzedniej terapii: środka alkilującego, antracykliny i rytuksymabu oraz możliwe wykonanie wcześniej przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; - oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; - Skala Karnofsky'ego \geq 60; - mierzalna zmiana; - brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych i szpiku (bezwzględna liczba neutrofilów \geq 1000/μl, liczba płytek krwi \geq 75000/μl lub \geq 50000/μl, jeśli zajęty szpik kostny, poziom hemoglobiny \geq 8 g/dl, poziom kreatyniny \leq 2x górna granica normy, poziom AST \leq 3x górna granica normy lub \leq 5x górna granica normy, jeśli zajęta wątroba, poziom bilirubiny \leq 1,5x górna granica normy, poziom cholesterolu w surowicy krwi na czczo \leq 350 mg/dl, poziom trójglicerydów \leq 400 mg/dl, inne parametry \leq 2. stopnia zdarzeń niepożądanych wg <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 3.0 (chyba że związane z zajęciem narządu przez chłoniaka). 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zajęcie OUN; - zarażenie wirusem HIV, wątroby typu B lub C; - inne leczenie przeciwnowotworowe; - poważna operacja w okresie 3 tygodni przed pierwszym podaniem leku. <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności: (bezwzględna liczba neutrofilów $<$ 1000/μl, liczba płytek krwi $<$ 50 000/μl lub niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4.).
Badania bendamustyny (składowa komparatora tj. terapii standardowej)*		
Rummel 2016	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat; - stan sprawności wg WHO: 0-2; - obecność jednego z następujących chłoniaków z dodatnim antygenem CD20, potwierdzonych badaniem histologicznym (nie starszym niż 6 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> - chłoniak grudkowy (stopień 1 i 2), - chłoniak limfoplazmatyczny (makroglobulinemia Waldenströma), - chłoniak z małych limfocytów, - guzowaty i uogólniony chłoniak strefy brzeżnej lub - chłoniak z komórek płaszczka (MCL); - stadium II (ze zmianą masywną $>$7,5 cm), III lub IV; - z wyjątkiem chorych na chłoniaka z komórek płaszczka, do badania włączano pacjentów tylko wtedy, gdy mieli określone wskazania do leczenia, w tym objawy B, niewydolność 	<ul style="list-style-type: none"> - obecność chorób współistniejących takich jak ciężkie zaburzenia pracy serca, płuc, wątroby lub nerek, ciężkie nadciśnienie lub cukrzyca, aktywne choroby autoimmunologiczne i aktywne infekcje (np. zapalenie wątroby), wymagające stosowania antybiotyków; - zakażenie wirusem HIV; - ciężkie choroby psychiczne, - nowotwory w wywiadzie lub nowotwory wtórne; - ciąża lub karmienie piersią.

	hemopoetyczną (hemoglobina <110 g/l, granulocyty <1500 na μ l i trombocyty <100 000 komórek na μ L), duży rozmiar guza (trzy obszary >5 cm lub jeden obszar >7,5 cm), szybka progresja (wzrost masy guza >50% w ciągu 6 miesięcy) oraz powikłania choroby (np. ból, zawał śledziony lub zespół nadlepkości).	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

* bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową

Tab. 8 Charakterystyka populacji randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Populacja/Badania i komparator	Dreyling 2016			Hess 2009				Rummel 2016	
	Ibrutynib	Temsirolimus	Łącznie	Temsirolimus 175/75	Temsirolimus 175/25	IC	Łącznie	B-R	F-R
Liczba pacjentów, N	139	141	280	54	54	54	162	24	23
Wiek									
mediana	67	68	68	68	68,5	64,5	67	71,6	69,4
zakres (lub IQR)	(11)	(13)	(13)	44-87	43-85	39-88	39-88	49-79	51-82
≥ 65 lat	86 (62%)	87 (62%)	173 (62%)						
>70 lat								13 (54,2%)	11 (47,8%)
Płeć, n (%)									
Mężczyźni	100 (72%)	108 (77%)	208 (74%)	46 (85%)	40 (74%)	46 (85%)	132 (81%)		
Kobiety	39 (28%)	33 (23%)	72 (36%)	8 (15%)	14 (26%)	8 (15%)	30 (19%)		
Skala ECOG, n (%)									
0-1	138 (99%)	139 (99%)	277 (99%)						
2	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)						
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)									
I	3 (2%)	2 (1%)	5 (2%)						
II	7 (5%)	5 (4%)	12 (4%)	0	2 (4%)	3 (6%)	5 (3%)		
III	17 (12%)	14 (10%)	31 (11%)						
IV	112 (81%)	120 (85%)	232 (83%)	54 (100%)	52 (96%)	51 (94%)	157 (87%)	17 (70,8%)	12 (52,2%)
Liczba poprzednich terapii									
mediana	2	2	2	3	3	4			
zakres	1-9	1-9	1-9	2-7	2-7	2-7			
średnia (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,3)	2,2 (1,3)						
1-2	95 (68%)	93 (66%)	188 (67%)					19 (79,2%)	20 (87,0%)
3-5	41 (29%)	45 (32%)	86 (31%)						
>5	3 (2%)	3 (2%)	6 (2%)						
2-3				28 (52%)	32 (59%)	21 (39%)	81 (50%)		

Populacja/Badania i komparator	Dreyling 2016			Hess 2009				Rummel 2016	
	Ibrutinib	Temsirolimus	Łącznie	Temsirolimus 175/75	Temsirolimus 175/25	IC	Łącznie	B-R	F-R
≥2								5 (20,8%)	3 (13,0%)
4-7				26 (48%)	22 (41%)	33 (61%)	81 (50%)		
Liczba poprzednich immunoterapii									
1-2				34 (63%)	42 (78%)	36 (67%)	112 (69%)		
3-6				19 (35%)	9 (17%)	15 (28%)	43 (27%)		
Nie raportowany rodzaj terapii				1 (2%)	3 (6%)	3 (6%)	7 (4%)		
Wskaźnik MIPI, n (%)									
Niskie ryzyko	44 (32%)	42 (30%)	86 (31%)						
Umiarkowane ryzyko	65 (47%)	69 (49%)	134 (48%)						
Wysokie ryzyko	30 (22%)	30 (21%)	60 (21%)						
Choroba oporna i/lub nawrotowa									
Choroba oporna, n (%)	36 (26%)	47 (33%)	83 (30%)						
Choroba nawrotowa, n (%)	103 (74%)	94 (67%)	197(70%)						
Poprzednia terapia, n (%)									
Przeszczep				17 (32%)	15 (28%)	20 (37%)	52 (32%)		
Bortezomib				10 (19%)	10 (19%)	17 (31%)	37 (23%)		
Rytuksymab								16 (66,7%)	19 (82,6%)
Zajęcie pozawęzłowe									
Szpik kostny				24 (44%)	29 (54%)	21 (39%)	74 (46%)		
Rasa									
Biali	115 (83%)	129 (91%)	244 (87%)						
Azjaci	16 (12%)	5 (4%)	21 (8%)						
Inne, nieznaną	8 (6%)	7 (5%)	15 (5%)						
Czas od diagnozy do randomizacji (mies.)									

Populacja/Badania i komparator	Dreyling 2016			Hess 2009				Rummel 2016	
	Ibrutynib	Temsirolimus	Łącznie	Temsirolimus 175/75	Temsirolimus 175/25	IC	Łącznie	B-R	F-R
Zakres opisu									
średni (SD)	49,98 (42,71)	51,17 (33,60)	50,58 (38,33)	49,6 (10-151)	47,7 (5-216)	48,3 (5-159)	48,5 (5-216)		
mediana (IQR)	38,90 (49,02)	46,23 (43,86)	42,56 (45,77)						
<36 mies.	68 (49%)	58 (41%)	126 (45%)						
≥ 36 mies.	71 (51%)	83 (59%)	154 (55%)						
Czas od zakończenia poprzedniej terapii do randomizacji (mies.)									
średni (SD)	15,43 (18,62)	16,34 (20,21)	15,88 (19,41)						
mediana (IQR)	8,25 (19,78)	7,03 (21,55)	7,23 (20,25)						
Typ histologiczny									
Blastoidny	16 (12%)	17 (12%)	33 (12%)	0	9 (17%)	4 (7%)	13 (8%)		
Nieblastoidny	123 (88%)	124 (88%)	247 (88%)						
Typowy				46 (85%)	35 (65%)	40 (74%)	121 (75%)		
Nieznany				8 (15%)	10 (19%)	10 (19%)	28 (17%)		
Skala Karnofsky'ego, n (%)									
60 lub 70				10 (19%)	8 (15%)	6 (11%)	24 (15%)		
≥ 80				44 (81%)	45 (83%)	48 (89%)	137 (85%)		
Nieznane				0	1	0	1		
Pierwotna diagnoza									
MCL				46 (85%)	45 (83%)	45 (83%)	136 (84%)		
NHL				0	3 (6%)	1 (2%)	4 (3%)		
Niepotwierdzone MCL				8 (15%)	6 (11%)	8 (15%)	22 (14%)		

4.2.4 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowym punktem końcowym w trzech badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009, Rummel 2016) było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. W badaniach Dreyling 2016 i Hess 2009 ten punkt końcowy oceniany był przez niezależną komisję, która w badaniu Dreyling 2016 była dodatkowo zaślepią. Przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badaczy, raportowano we wszystkich włączonych badaniach.

Drugorzędowe punkty końcowe w randomizowanych badaniach włączonych do przeglądu to ocena częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate*, ORR), (a w przypadku badania Rummel 2016 ocena odpowiedzi ogólnej (ang. *overall response*) i odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *complete response*)), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz bezpieczeństwo. Ocena częstości odpowiedzi definiowana jest jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete response*, CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (ang. *partial response*, PR) w badaniu Dreyling 2016, oraz jako wystąpienie całkowitej (ang. *complete*), całkowitej niepotwierdzonej (ang. *complete unconfirmed*) lub częściowej (ang. *partial*) odpowiedzi w badaniu Hess 2009. Przeżycie całkowite definiowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. W badaniu Dreyling 2016 oceniano ponadto inne dodatkowe, drugorzędowe punkty końcowe, m.in. jakość życia (za pomocą kwestionariusza FACT-Lym), czas trwania odpowiedzi, czas do następnego leczenia, farmakokinetykę.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach randomizowanych znajduje się w Tab. 9.

Tab. 9 Porównanie punktów końcowych randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
Badania pierwotne ibrutinibu		
Dreyling 2016	- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, oceniane przez niezależną zaslepioną komisję)	- ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, oceniane przez badacza), - przeżycie całkowite (OS), - odsetek jednorocznego przeżycia (<i>1-year survival rate</i>), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas do następnego leczenia, - bezpieczeństwo, - jakość życia (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>) - biomarkery, - farmakokinetyka, - wskaźnik zużycia zasobów medycznych.
Badania pierwotne komparatora tj. terapii standardowej		
Hess 2009	- przeżycie wolne od progresji (PFS, oceniane przez niezależną komisję, w populacji ITT)	- przeżycie wolne od progresji (PFS, oceniane przez badaczy), - ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - całkowita niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CRu), - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo.
Badania bendamustyny (składowa komparatora tj. terapii standardowej)*		
Rummel 2016	- przeżycie wolne od progresji (PFS, w populacji <i>per protocol</i>)	- odpowiedź ogólna na leczenie (OR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo.

* bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową

4.2.4.1 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie

W badaniach Dreyling 2016 i Hess 2009 włączonych do przeglądu systematycznego ocenę odpowiedzi na leczenie określano w oparciu o kryteria opracowane przez *International Working Group* dla chłoniaków nieziarniczych, znane jako kryteria Cheson'a. W starszym badaniu Hess 2009 brano pod uwagę wytyczne z 1999 roku (*Cheson 1999*²³), natomiast w badaniu Dreyling 2016 uwzględniano zaktualizowane opracowanie z roku 2007 (*Cheson 2007*²⁴). Warto ponadto zaznaczyć, iż obecnie aktualne wytyczne oceny odpowiedzi na leczenie pochodzą z ustaleń grupy ekspertów z Lugano z 2014 roku (*Cheson 2014*^{21,22}).

Zasadnicza różnica między kryteriami oceny z 1999 roku a kryteriami z roku 2007 dotyczy określania chorobowych zmian mierzalnych i wiąże się z wprowadzeniem standardu oceny zajęcia węzłów chłonnych przez komórki nowotworowe w oparciu o wyniki badań wykonywanych metodą PET-CT. Według wytycznych z 1999 roku odpowiedź na leczenie klasyfikowano na podstawie zmniejszenia rozmiarów zajętych przed leczeniem węzłów chłonnych. W kolejnych latach natomiast, po wprowadzeniu powszechnego zastosowania diagnostycznej metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT), rozległość zajętych przez komórki nowotworowe obszarów określano na podstawie wyniku PET-CT (+/-), wskazującego zajęcie danego obszaru na podstawie jego podatności na podawaną podczas badania fluorodeoksyglukozę (FDG). Ponadto rozwój takich metod diagnostycznych jak immunohistochemia czy cytometria przepływowa umożliwił ocenę zajęcia szpiku kostnego. W wytycznych z 1999 roku, jeśli na podstawie oceny morfologicznej nie można było określić ustąpienia nacieku szpiku, wówczas w przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie w zakresie węzłów chłonnych oraz śledziony i wątroby wynik określano jako odpowiedź całkowita niepotwierdzona (CRu). W wytycznych z 2007 roku nowe metody diagnostyczne umożliwiły prawidłową ocenę szpiku kostnego, w wyniku czego zrezygnowano z określania odpowiedzi na leczenie jako CRu.

Szczegółowe zestawienie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 10 (*Cheson 2007*) oraz w Tab. 11 (*Cheson 1999*). Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku.

Tab. 10 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 2007 (kryteria uwzględniane w badaniu Dreyling 2016).²³

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpik kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	a) Chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — dopuszczalna masa każdej wielkości, jeśli PET(-); b) Zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja do prawidłowej wielkości w KT.	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku; jeśli nie można określić na podstawie oceny morfologicznej, wymagane ujemne badanie immunohistochemiczne.
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 największych zmian chorobowych; brak powiększenia wymiarów innych ognisk chorobowych; a) chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — ≥ 1 zmiana PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych; b) zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja zmian w KT.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziona.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.	a) chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych i brak nowych zmian w PET lub KT b) zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — brak zmian w rozmiarach tych ognisk chorobowych w KT		
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowej zmiany lub zmian o wielkości $> 1,5$ cm w jakimkolwiek wymiarze; zwiększenie o $\geq 50\%$ SPD w więcej niż 1 węzle chłonnym lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem. Zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku. CR – całkowita remisja; FDG – fluorodeoksyglukoza; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PR – częściowa remisja; SD – stabilizacja choroby; SPD – suma wymiarów zmian naciekowych; KT – tomografia komputerowa

Tab. 11 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 1999 (kryteria uwzględniane w badaniu Hess 2009).²⁴

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpicik kostny
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	Ustąpienie wszystkich objawów choroby.	Zmniejszenie wszystkich zajętych węzłów chłonnych do normalnych rozmiarów ($\leq 1,5$ cm w najszerszym wymiarze poprzecznym (GTD) dla węzłów $> 1,5$ cm przed leczeniem). Upřednio zajęte węzły o rozmiarach w zakresie 1,1-1,5 cm GTD przed leczeniem powinny zmniejszyć się do rozmiaru ≤ 1 cm po leczeniu lub zanotować spadek w zakresie SPD (suma wymiarów zmian naciekowych) większy niż 75%.	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych.	Ustąpienie nacieku.*
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ w zakresie SPD 6 największych zajętych węzłów chłonnych. Brak powiększenia innych węzłów, wątroby lub śledziony.	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony.	Bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek.
Choroba stabilna (SD)	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby.			
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian.	Pojawienie się nowych zmian chorobowych $> 1,5$ cm w dowolnym wymiarze, wzrost o co najmniej 50% SPD więcej niż jednego węzła lub wzrost o 50% największego wymiaru węzła, którego przed leczeniem długość wzdłuż krótkiej osi była większa niż 1 cm.	Zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych.	Nowe lub ponowne zajęcie.

Na szaro oznakowano pola, w których dokonano aktualizacji w 2007 roku. CR – całkowita remisja; FDG – fluorodeoksyglukoza; GTD – najszerszy wymiar poprzeczny; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PR – częściowa remisja; SD – stabilizacja choroby; SPD – suma wymiarów zmian naciekowych; KT – tomografia komputerowa*Brak precyzyjnego określenia nacieku szpiku kostnego oznaczał całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie (CRu).

4.3 Wyniki badań klinicznych

4.3.1 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników badania III fazy – Dreyling 2016)

W poniższym rozdziale opisano pierwotne wyniki z badania III fazy (Dreyling 2016), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie ibrutinibu vs. terapia standardowa poprzez wspólną referencję (temsirolimus). W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutinibu z temsirolimusem. Ocena została przeprowadzona w populacji ITT. W ramach badania Dreyling 2016 przeprowadzono analizę pośrednią, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy oraz analizę końcową, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca. Podczas analizy pośredniej wśród pacjentów z ramienia temsirolimusu 32 chorych (23%) przeszło po progresji w wyniku procedury *cross-over* na leczenie ibrutinibem. Z kolei w czasie analizy końcowej 55 pacjentów (39%) z ramienia temsirolimusu otrzymywało ibrutinib, z czego 42 pacjentów (30%) rozpoczęło leczenie ibrutinibem po progresji w wyniku procedury *cross-over*, a 13 pacjentów (9%) przyjmowało ibrutinib poza badaniem.

4.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu Dreyling 2016 przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było zarówno przez badaczy, jak i przez niezależną komisję. Mediana czasu do progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w grupie leczonej ibrutinibem wynosiła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4; nie oszacowane (ang. *not estimable*)), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy (mediana czasu obserwacji równa 20 miesięcy) (Tab. 12, Tab. 13, Ryc. 2, Ryc. 3).

W czasie analizy końcowej, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca wykazano, że stosowanie ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się z istotną statystycznie, 55-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badaczy. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych ibrutinibem była ponad 2-krotnie dłuższa niż w grupie chorych leczonym temsirolimusem (Tab. 13). Po dłuższym okresie obserwacji nie dokonano oceny przeżycia wolnego od progresji choroby przez niezależną zaślepioną komisję.

Tab. 12 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016).

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		Temsiolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
20,0	14,6	10,4-NR	6,2	4,2-7,9	0,43 (0,32; 0,58) < 0,0001

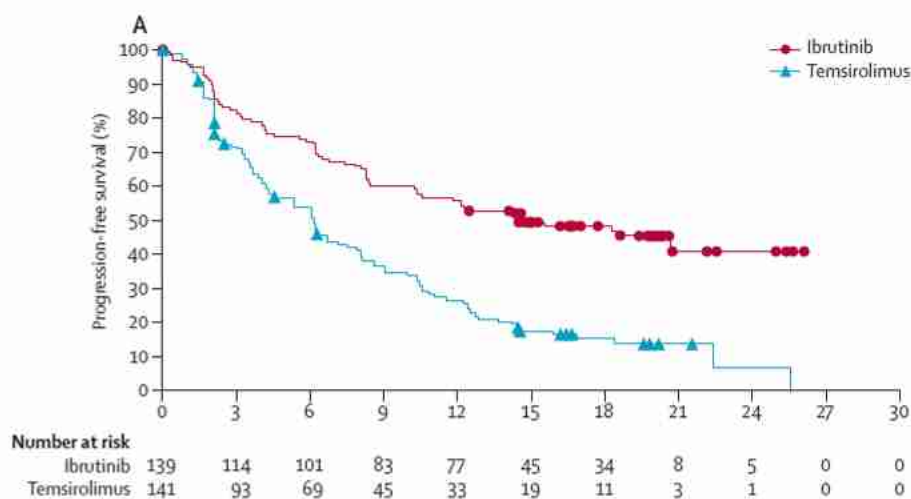
NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

Tab. 13 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016 oraz publikacji Rule 2018).

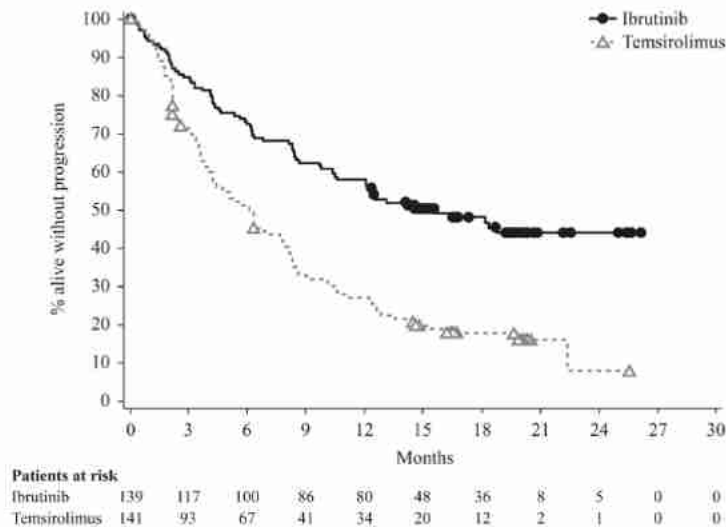
Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		Temsiolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
20,0	15,6	10,6-NR	6,2	4,2-7,8	0,43 (0,32; 0,58) < 0,0001
38,7	15,6	10,6-25,1*	6,2	4,2-7,8*	0,45 (0,35; 0,60) < 0,0001

NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*); * Dane dla 95%CI pochodzą z raportu clinicaltrials.gov.

Ryc. 2 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Dreyling 2016).



Ryc. 3 Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez badaczy (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).



4.3.1.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie

Odpowiedź na leczenie, podobnie jak PFS, w czasie analizy pośredniej oceniana była zarówno przez niezależną komisję, jak i przez badaczy. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR: odpowiedź całkowita (CR) i częściowa (PR)) osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutinibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5; 42,5)].

W czasie analizy końcowej odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badaczy osiągnęło 77% pacjentów z grupy ibrutinibu oraz 47% pacjentów z grupy temsirolimusu. Udowodniono, że stosowanie ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (Tab. 14).

Tab. 14 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR). Miara wyników: różnica bezwzględna, iloraz szans (na podstawie publikacji Dreyling 2016 oraz Rule 2018).

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	Ibrutinib			Temsirolimus			RD (95CI) p	OR (95CI)
		n	N	%	n	N	%		
20,0	ORR*	100	139	72%	57	141	40%	31,5% (20,5; 42,5) < 0,0001	3,98 (2,38; 6,65)
	CR*	26	139	19%	2	141	1%	bd	bd
	PR*	74	139	53%	55	141	39%	bd	bd
	ORR**	107	139	77%	65	141	46%	30,9% (20,1; 41,7) < 0,0001	4,38 (2,53; 7,57)
38,7	ORR**	107	139	77%	66	141	47%	bd	4,27 (2,47; 7,39)
	CR**	32	139	23%	4	141	3%	bd	bd

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	Ibrutynib			Temsirolimus			RD (95CI) p	OR (95CI)
		n	N	%	n	N	%		
	PR**	75	139	54%	62	141	44%	bd	bd

*Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję. **Ocena przeprowadzona przez badaczy.

4.3.1.3 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

W grupie pacjentów leczonych ibrutynibem odpowiedź na leczenie utrzymywała się znacznie dłużej niż w ramieniu temsirolimusu. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20 miesięcy mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w ramieniu ibrutynibu, podczas gdy w ramieniu temsirolimusu wyniosła jedynie 7 miesięcy. Z kolei dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,7 miesiąca mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramieniu ibrutynibu była prawie 4-krotnie dłuższa niż w grupie temsirolimusu (Tab. 15).

Tab. 15 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: czas trwania odpowiedzi (DOR). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016 oraz Rule 2018).

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		Temsirolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
20,0*	NE	-	7	4,2-9,9	bd
38,7	23,1	16,2-28,1	6,3	4,7-8,6	bd

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*); *Estymowane 1,5-letnie DOR wynosiło: 58% wśród leczonych ibrutynibem oraz 20% wśród leczonych temsirolimusem.

4.3.1.4 Przeżycie całkowite (OS)

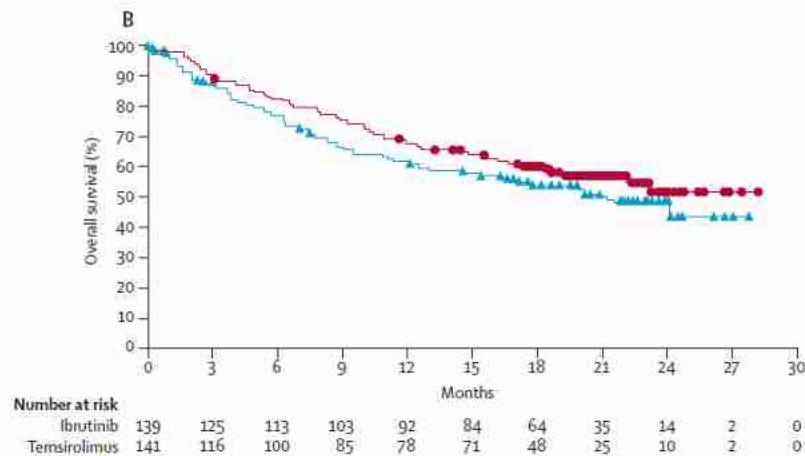
W badaniu Dreyling 2016 w czasie analizy pośredniej nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca (Tab. 16, Ryc. 4). Należy przy tym zaznaczyć, że 23% pacjentów leczonych temsirolimusem w wyniku *cross-over* przeszło na leczenie ibrutynibem (oceny OS dokonywano w populacji ITT). Według autorów publikacji Dreyling 2016 miało to wpływ na brak osiągnięcia istotności statystycznej dla tego wyniku.

W czasie analizy końcowej odnotowano z kolei 77 zgonów (55%) w grupie leczonej ibrutynibem oraz 83 zgony (59%) w grupie leczonej temsirolimusem, ponadto 39% pacjentów leczonych temsirolimusem przeszło na leczenie ibrutynibem. U pacjentów leczonych ibrutynibem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 30,3 miesiąca, podczas gdy u pacjentów leczonych temsirolimusem mediana przeżycia była krótsza i wynosiła 23,5 miesiąca, a wynik ten zbliża się do granicy istotności statystycznej w kierunku przewagi ibrutynibu ($p = 0,0621$; Tab. 16).

Tab. 16 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016 oraz Rule 2018).

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		Temsirrolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
20,0	NR	-	21,3	bd	0,76 (0,53; 1,09) p=0.1324
38,7	30,3	bd	23,5	bd	0,74 (0,54; 1,02) p=0.0621

Ryc. 4 Porównanie bezpośrednio ibrutynib vs. temsirolimus OS (na podstawie Dreyling 2016).³



4.3.2 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)

Ocenę skuteczności ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję i badaczy, odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), w tym odsetek całkowitej odpowiedzi, oraz przeżycie całkowite (OS). Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla miar względnych (por. Rozdz. 3.6).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności ibrutynibu z bendamustyną (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus), która w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową, przeprowadzono syntezę jakościową (Rozdz. 4.3.2.5).

4.3.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną komisję (ang. *independent review committee*, IRC) było pierwszorzędnym punktem końcowym obu badań randomizowanych, włączonych do przeglądu systematycznego (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.3.1.1 oraz 9.13.1).

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. Wyniki porównania przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie PFS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie PFS HR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutynib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	0,43 (0,32; 0,58) N=280	2,27 (1,28; 4) N=108	0,19 (0,10; 0,36)

*Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania temsirolimus 175/75 mg vs. terapia standardowa [PFS, HR 0,44 (95CI: 0,25; 0,78)].

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy

Przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w obu badaniach włączonych do porównania pośredniego. W badaniu Dreyling 2016 wynik bezpośredniego porównania PFS ocenianego przez badaczy nie różnił się od wyniku oceny przez niezależną komisję. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.3.1.1 oraz 9.13.1). Wynik porównania przedstawiono w Tab. 18. W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badaczy (Tab. 18).

Tab. 18 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa : przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie PFS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie PFS HR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75*	ibrutynib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas	0,43 (0,32; 0,58)	2,56 (1,59; 4)	0,17 (0,10; 0,29)

24 mies.	N=280	N=108	
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	0,45 (0,35; 0,60) N=280	2,56 (1,59; 4) N=108	0,18 (0,10; 0,30)

*Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania temsirolimus 175/75 mg vs. terapia standardowa [PFS, HR 0,39 (95CI: 0,25; 0,63)].

4.3.2.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie

Odsetek ogólnej (ORR), całkowitej (CR) i częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie

Odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie oceniany przez niezależną komisję był drugorzędowym punktem końcowym zarówno badania Dreyling 2016, jak i Hess 2009. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.3.1.2 oraz 9.13.2).

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (Tab. 19).

Tab. 19 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany przez niezależną komisję*.**

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie ORR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie ORR OR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus*	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg**	ibrutinib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	3,98 (2,38; 6,65) N=280	0,07 (0,01; 0,53) N=108	60,27 (7,08; 513,4)
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	4,27 (2,47; 7,39) N=280	0,07 (0,01; 0,53) N=108	61,00 (7,78; 478,31)

*OR na podstawie wyniku z publikacji Dreyling 2016 (dla mediany czasu obserwacji 20 mies.) oraz Rule 2018 (dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies.); **OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 22% z ramienia temsirolimusu 175/75 mg.; ***Z wyjątkiem danych dla ibrutinib vs temsirolimus dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies., gdzie ocena skuteczności we wszystkich punktach końcowych była wykonana wyłącznie przez badacza (na podstawie publikacji Rule 2018).

W obu porównywanych badaniach wyznaczano także odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą (CR) oraz częściową (PR) odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.3.1.2 oraz 9.13.2).

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem i terapią standardową odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Z kolei stosowanie ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową

przyczyniło się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie (Tab. 21).

Tab. 20 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oceniana przez niezależną komisję*.**

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie CR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie CR OR (95% CI)
	ibrutynib vs. tamsirolimus*	terapia standardowa vs. tamsirolimus 175/75mg**	ibrutynib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	15,99 (3,72; 68,82) N=280	1,00 (0,06; 16,41) N=108	15,99 (0,67; 380,48)
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	10,24 (3,51; 29,85) N=280	1,00 (0,06; 16,41) N=108	10,24 (0,51; 206,27)

*OR obliczone na podstawie odsetek pacjentów z CR z ramienia ibrutynibu oraz tamsirolimusu; **OR obliczone na podstawie odsetka 2% z ramienia terapii standardowej oraz 2% z ramienia tamsirolimusu 175/75 mg; ***Z wyjątkiem danych dla ibrutynib vs tamsirolimus dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies., gdzie ocena skuteczności we wszystkich punktach końcowych była wykonana wyłącznie przez badacza (na podstawie publikacji Rule 2018).

Tab. 21 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oceniana przez niezależną komisję*.**

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie PR OR (95% CI)		Porównanie pośrednie PR OR (95% CI)
	ibrutynib vs. tamsirolimus*	terapia standardowa vs. tamsirolimus 175/75mg**	ibrutynib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	1,78 (1,11; 2,86) N=280	0,03 (0,002; 0,61) N=108	51,29 (2,83; 930,74)
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	1,49 (0,93; 2,39) N=280	0,03 (0,002; 0,61) N=108	49,67 (2,74; 901,59)

*OR obliczone na podstawie odsetek pacjentów z PR z ramienia ibrutynibu oraz tamsirolimusu; **OR obliczone na podstawie odsetka 0% z ramienia terapii standardowej oraz 20% z ramienia tamsirolimusu 175/75 mg; ***Z wyjątkiem danych dla ibrutynib vs tamsirolimus dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies., gdzie ocena skuteczności we wszystkich punktach końcowych była wykonana wyłącznie przez badacza (na podstawie publikacji Rule 2018).

4.3.2.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, obecne w obu randomizowanych badaniach, nie pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego, dlatego opisano je jedynie w formie zestawienia danych (Tab. 22).

Tab. 22 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania odpowiedzi (DOR).

Czas obserwacji	Czas trwania odpowiedzi (mediana)	
	ibrutinib vs. temsirolimus*	Terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	ibrutinib: NE temsirolimus: 7 miesięcy [95CI: 4,2; 9,9]	Terapia standardowa: mediana: NE
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	ibrutinib: 23,1 miesiąca [95CI: 16,2; 28,1] temsirolimus: 6,3 miesiąca [95CI: 4,7; 8,6]	temsirolimus 175/75 mg: mediana: 7,1 miesięcy [95CI: 3,5; 4,0]

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*); *Estymowane 1,5-letnie DOR wynosiło: 58% wśród leczonych ibrutinibem oraz 20% wśród leczonych temsirolimusem.

4.3.2.4 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite oceniano w obu włączonych do analizy badaniach (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie pierwotnych danych z publikacji (por. Rozdz. 4.3.1.4 oraz 9.13.4). Wyniki porównania zaprezentowano w Tab. 23 [wyniki z badania Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące)] oraz w Tab. 24 [wyniki z badania Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesiące)]. W porównaniu pośrednim numerycznie wartości HR wskazują na przewagę ibrutinibu nad leczeniem standardowym, a wynik znajduje się bardzo blisko granicy istotności statystycznej (Tab. 23, Tab. 24).

Tab. 23 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące)].

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie OS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie OS HR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutinib vs. terapia standardowa
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	0,76 (0,53; 1,09) N=280	1,30 (0,78; 2,17) N=108	0,59 (0,31; 1,1)
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	0,74 (0,54; 1,02)	1,30 (0,78; 2,17)	0,57 (0,31; 1,04)

	N=280	N=108	
--	-------	-------	--

*Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania temsirolimus 175/75 mg vs. terapia standardowa [OS, HR 0,77 (95CI: 0,46; 1,28)].

Tab. 24 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesięcy)].

Czas obserwacji	Porównanie bezpośrednie OS HR (95% CI)		Porównanie pośrednie OS HR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg*	ibrutynib vs. IC
Mediana 20 mies. vs maks. czas 31 mies.	0,76 (0,53; 1,09) N=280	1,25 (0,78; 2,00) N=112	0,61 (0,34; 1,1)
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 31 mies.	0,74 (0,54; 1,02) N=280	1,25 (0,78; 2,00) N=112	0,59 (0,34; 1,04)

*Dane z publikacji Hess 2009 po przekształceniu wyniku porównania temsirolimus 175/75 mg vs. terapia standardowa [OS, HR 0,80 (95CI: 0,50; 1,28)].

4.3.2.5 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej

W Tab. 25 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. ibrutynibu oraz skuteczności bendamustyny, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, stosowanych w leczeniu MCL. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego Rummel 2016, dotyczącego skuteczności bendamustyny, ściślejszego schematu bendamustyna i rytuksymab (BR). W zestawieniu zaprezentowano również wyniki dla ramienia terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab, stanowiącej komparator w badaniu bendamustyny Rummel 2016, z racji tego, iż fludarabina stanowi również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, które w niniejszej analizie klinicznej umożliwiło porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową.

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności ibrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) u pacjentów z MCL wskazało na przewagę ibrutynibu w zakresie:

- odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR), który w grupach ibrutynibu wynosił w ciągu mediany 20 miesięcy obserwacji 71,9% i 77,0%, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy oraz w ciągu 38,7 miesięcy obserwacji 77,0% (ocena badaczy) w porównaniu do 70,8% dla schematu BR, w czasie 96 miesięcy obserwacji.

Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) odnotowano w grupie z ibrutinibem, która wyniosła 14,6 i 15,6 miesięcy, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w porównaniu do 17,6 miesięcy w grupie z terapią skojarzoną BR. Mediana przeżycia całkowitego (OS) odnotowana u pacjentów leczonych ibrutinibem wyniosła 30,3 miesięcy, podczas gdy u pacjentów leczonych BR mediana OS wyniosła 35,3 miesięcy. Zwrócić należy jednak uwagę na populację badania Dreyling 2016, którą stanowili pacjenci z wyższym stopniem zaawansowania choroby (wg Ann Arbor) tj. 81% (112 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutinib) w IV stopniu zaawansowania i 12% (17 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutinib) w III stopniu zaawansowania w porównaniu do 71% (17 spośród 24 pacjentów przyjmujących schemat BR) w III stopniu zaawansowania (brak informacji w badaniu o odsetku pacjentów w IV stopniu zaawansowania, jednak odsetek ten stanowił mniejszość).

Podobne wyniki do tych uzyskanych w ramach porównania pośredniego ibrutinibu z terapią standardową otrzymano w porównaniu jakościowym ibrutinibu z fludarabiną, która stanowi składową terapii standardowej w badaniu umożliwiającym wspomniane porównanie pośrednie (badanie Hess 2009). W ramach zarówno całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego wyniki wskazują na przewagę ibrutinibu względem fludarabiny w zakresie wszystkich omawianych punktów końcowych.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności ibrutinibu ze schematem BR w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 25 Zestawienie wyników skuteczności ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		
			ORR	PFS, mediana (95%CI)	OS, mediana (95%CI)
Ibrutinib	Dreyling 2016	20,0	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję		
			71,9% (100/139)	14,6 mies. (10,4-NR)	
			Ocena przeprowadzona przez badaczy		
			77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-NR)	NR
	Rule 2018	38,7	77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-25,1)	30,3 mies. (bd)
BR	Rummel 2016	96,0	70,8% (17/24)	17,6 mies. (7,9-30,4)	35,3 mies. (14,9-NR)
FR*			26,1% (6/23)	4,7 mies. (2,3; 11,2)	20,9 mies. (10,6-56,7)

NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

*fludarabina jako element terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab w badaniu Rummel 2016 stanowi również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową

4.3.3 Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. W czasie analizy pośredniej, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, wśród zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej ibrutynibem najczęściej występowały: biegunka (29%), zmęczenie (22%) i kaszel (22%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%) oraz biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia (13%), trombocytopenia (9%) oraz anemia (8%), zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (42%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%; Tab. 26).

W badaniu Dreyling 2016 raportowano także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie. Migotanie przedsionków raportowano u 4% leczonych ibrutynibem w porównaniu do 1% leczonych temsirolimusem. Poważne krwawienia, definiowane jako krwotok co najmniej 3. stopnia, krwotok raportowany jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub krwotok ośrodkowego układu nerwowego niezależnie od jego stopnia, wystąpiły u 10% leczonych ibrutynibem i 6% leczonych temsirolimusem. Oszacowany współczynnik poważnego krwawienia, zależny od ekspozycji, wyniósł 0,8/100 pacjento-miesiący wśród leczonych ibrutynibem oraz 1,1/100 pacjento-miesiący wśród leczonych temsirolimusem. Nowe przypadki nowotworów zdiagnozowano u 4% grupy ibrutynibu oraz u 3% grupy temsirolimusu.

W analizie końcowej, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej ibrutynibem były: biegunka (33%), zmęczenie (24%) i kaszel (23%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (44%) i biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem były: neutropenia (13%) oraz trombocytopenia i anemia (po 9%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (43%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%; Tab. 27). Jakikolwiek krwawienie ogółem wystąpiło u odpowiednio 40% i 33% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem, a jakikolwiek krwawienie stopnia 3. lub wyższego u odpowiednio 9% i 5% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem.

Tab. 26 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016 (mediana czasu obserwacji: 20 mies., na podstawie publikacji Dreyling 2016).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Temsirolimus		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem						
Zdarzenia niepożądane ogółem	138	139	99%	138	139	99%
Migotanie przedsionków	5	139	4%	2	139	1%
Poważne krwawienie	14	139	10%	9	139	6%
Zdiagnozowanie innych nowotworów	5	139	4%	4	139	3%
Zgony w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia	24	139	17%	15	139	11%
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	8	139	6%	11	139	8%
Trombocytopenia	25	139	18%	78	139	56%
Anemia	25	139	18%	60	139	43%
Neutropenia	22	139	16%	36	139	26%
Biegunka	40	139	29%	43	139	31%
Zmęczenie	31	139	22%	40	139	29%
Kaszel	31	139	22%	31	139	22%
Gorączka	23	139	17%	29	139	21%
Nudności	20	139	14%	30	139	22%
Obrzęki obwodowe	18	139	13%	31	139	22%
Krwawienie z nosa	12	139	9%	33	139	24%
Zapalenie jamy ustnej	4	139	3%	29	139	21%
3. i wyższego stopnia						
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	94	139	68%	121	139	87%
Trombocytopenia	13	139	9%	59	139	42%
Anemia	11	139	8%	28	139	20%
Neutropenia	18	139	13%	23	139	17%
Biegunka	4	139	3%	6	139	4%
Zmęczenie	6	139	4%	10	139	7%
Kaszel	0	139	0%	0	139	0%
Gorączka	1	139	1%	3	139	2%
Nudności	0	139	0%	0	139	0%
Obrzęki obwodowe	0	139	0%	3	139	2%
Krwawienie z nosa	1	139	1%	2	139	1%
Zapalenie jamy ustnej	0	139	0%	5	139	4%

Tab. 27 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016 (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies., na podstawie publikacji Rule 2018).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Temsirrolimus		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem						
Zdarzenia niepożądane ogółem*	130	139	94%	137	139	99%
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	79	139	57%	83	139	60%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii	24	139	17%	44	139	32%
Krwawienie ogółem	56	139	40%	46	139	33%
Trombocytopenia	25	139	18%	78	139	56%
Anemia	27	139	19%	61	139	44%
Neutropenia	22	139	16%	37	139	27%
Biegunka	46	139	33%	43	139	31%
Zmęczenie	33	139	24%	40	139	29%
Kaszel	32	139	23%	31	139	22%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	28	139	20%	16	139	12%
Gorączka	26	139	19%	29	139	21%
Nudności	20	139	14%	30	139	22%
Obrzęki obwodowe	19	139	14%	33	139	24%
Krwawienie z nosa	13	139	9%	33	139	24%
Zapalenie jamy ustnej	4	139	3%	29	139	21%
3. i wyższego stopnia						
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	104	139	75%	121	139	87%
Krwawienie ogółem	13	139	9%	7	139	5%
Migotanie przedsionków	7	139	5%	1	139	1%
Trombocytopenia	13	139	9%	60	139	43%
Anemia	12	139	9%	28	139	20%
Neutropenia	18	139	13%	24	139	17%
Biegunka	5	139	4%	6	139	4%
Zmęczenie	7	139	5%	10	139	7%
Kaszel	1	139	1%	0	139	0%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3	139	2%	1	139	1%
Gorączka	1	139	1%	3	139	2%
Nudności	0	139	0%	0	139	0%
Obrzęki obwodowe	0	139	0%	3	139	2%
Krwawienie z nosa	1	139	1%	2	139	1%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib			Temsirolimus		
	n	N	%	n	N	%
Zapalenie jamy ustnej	0	139	0%	5	139	4%

* Dane z raportu clinicaltrials.gov.

4.3.4 Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)

Ocenę bezpieczeństwa ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową przeprowadzono w oparciu o rejestrowane częstości wspólnych dla obu badań zdarzeń niepożądanych (por. Rozdz. 4.3.2.5 oraz 9.13.5). Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera dla miar względnych (por. Rozdz. 3.6).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników bezpieczeństwa ibrutynibu z bendamustyną (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus), która w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową przeprowadzono syntezę jakościową (Rozdz. 4.3.4.3).

4.3.4.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 28 oraz Tab. 29 zestawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem. Wartości OR policzono na podstawie raportowanych częstości zdarzeń dla poszczególnych ramion.

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii, natomiast istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz kaszlu (Tab. 29).

Tab. 28 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane ogółem (mediana czasu obserwacji: 20 mies. z badania Dreyling 2016).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutinib vs. terapia standardowa
Trombocytopenia	0,17 (0,10; 0,30) N=278	0,43 (0,19; 0,96) N=107	0,39 (0,15; 1,05)
Anemia	0,29 (0,17; 0,50) N=278	0,71 (0,33; 1,52) N=107	0,41 (0,16; 1,03)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. terapia standardowa
Neutropenia	0,54 (0,30; 0,97) N=278	2,07 (0,90; 4,76) N=107	0,26 (0,09; 0,71)
Biegunka	0,90 (0,54; 1,51) N=278	0,13 (0,04; 0,38) N=107	6,91 (2,11; 22,64)
Gorączka	0,75 (0,41; 1,38) N=278	0,68 (0,30; 1,52) N=107	1,1 (0,4; 3,02)
Obrzęki obwodowe	0,52 (0,27; 0,98) N=278	0,62 (0,23; 1,67) N=107	0,84 (0,26; 2,71)
Krwawienie z nosa	0,30 (0,15; 0,62) N=278	0,11 (0,03; 0,40) N=107	2,72 (0,62; 11,93)
Nudności	0,61 (0,33; 1,14) N=278	0,75 (0,30; 1,84) N=107	0,82 (0,27; 2,46)
Kaszel	1,00 (0,57; 1,76) N=278	0,30 (0,10; 0,90) N=107	3,36 (0,97; 11,65)
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,11 (0,04; 0,33) N=278	0,02 (0,001; 0,29) N=107	6,46 (0,31; 135,6)

Tab. 29 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane ogółem (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies. z badania Dreyling 2016).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. terapia standardowa
Trombocytopenia	0,17 (0,10; 0,30) N=278	0,43 (0,19; 0,96) N=107	0,40 (0,15; 1,05)
Anemia	0,31 (0,18; 0,53) N=278	0,71 (0,33; 1,52) N=107	0,44 (0,17; 1,11)
Neutropenia	0,52 (0,29; 0,94) N=278	2,07 (0,90; 4,76) N=107	0,25 (0,09; 0,70)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. terapia standardowa
Biegunka	1,10 (0,67; 1,83) N=278	0,13 (0,04; 0,38) N=107	8,46 (2,47; 29,03)
Gorączka	0,87 (0,48; 1,58) N=278	0,68 (0,30; 1,52) N=107	1,28 (0,47; 3,50)
Obrzęki obwodowe	0,51 (0,27; 0,95) N=278	0,62 (0,23; 1,67) N=107	0,82 (0,25; 2,66)
Krwawienie z nosa	0,33 (0,17; 0,66) N=278	0,11 (0,03; 0,40) N=107	3,00 (0,70; 12,94)
Nudności	0,61 (0,33; 1,14) N=278	0,75 (0,30; 1,84) N=107	0,81 (0,27; 2,44)
Kaszel	1,04 (0,59; 1,83) N=278	0,30 (0,10; 0,90) N=107	3,47 (1,01; 11,93)
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,11 (0,04; 0,33) N=278	0,02 (0,001; 0,29) N=107	5,50 (0,27; 113,26)

4.3.4.2 Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia

W Tab. 30 oraz Tab. 31 zestawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. Wartości OR policzono na podstawie raportowanych częstości zdarzeń dla poszczególnych ramion.

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia (Tab. 31).

Tab. 30 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia (mediana czasu obserwacji: 20 mies. z badania Dreyling 2016).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. terapia standardowa
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	0,31 (0,17; 0,57) N=278	0,26 (0,09; 0,74) N=107	1,17 (0,35; 3,88)
Trombocytopenia	0,14 (0,07; 0,27) N=278	0,38 (0,18; 0,84) N=107	0,36 (0,13; 1,01)
Anemia	0,34 (0,16; 0,72) N=278	0,80 (0,30; 2,12) N=107	0,43 (0,12; 1,46)
Neutropenia	0,75 (0,38; 1,46) N=278	2,06 (0,78; 5,43) N=107	0,36 (0,11; 1,18)
Biegunka	0,66 (0,18; 2,38) N=278	0,10 (0,01; 2,00) N=107	6,29 (0,25; 156,57)
Kaszel	NE N=278	3,11 (0,12; 78,18) N=107	NE
Gorączka	0,33 (0,03; 3,20) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	2,4 (0,06; 101,57)
Nudności	NE N=278	NE N=107	NE
Obrzęki obwodowe	0,14 (0,01; 2,73) N=278	0,33 (0,01; 8,37) N=107	0,42 (0,01; 33,53)
Krwawienie z nosa	0,50 (0,04; 5,54) N=278	NE N=107	NE
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,09 (0,00; 1,60) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	0,65 (0,01; 41,15)

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Tab. 31 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutynibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies. z badania Dreyling 2016).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutinib vs. terapia standardowa
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	0,44 (0,24; 0,83) N=278	0,26 (0,09; 0,74) N=107	1,69 (0,50; 5,75)
Trombocytopenia	0,14 (0,07; 0,26) N=278	0,38 (0,18; 0,84) N=107	0,37 (0,13; 1,01)
Anemia	0,37 (0,18; 0,77) N=278	0,80 (0,30; 2,12) N=107	0,46 (0,14; 1,56)
Neutropenia	0,71 (0,37; 1,38) N=278	2,06 (0,78; 5,43) N=107	0,34 (0,11; 1,11)
Biegunka	0,83 (0,25; 2,78) N=278	0,10 (0,01; 2,00) N=107	8,30 (0,45; 152,37)
Kaszel	3,02 (0,12; 74,82) N=278	3,11 (0,12; 78,18) N=107	0,97 (0,01; 93,38)
Gorączka	0,33 (0,03; 3,20) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	2,36 (0,06; 90,64)
Nudności	NE N=278	NE N=107	NE
Obrzęki obwodowe	0,14 (0,01; 2,73) N=278	0,33 (0,01; 8,37) N=107	0,42 (0,01; 33,89)
Krwawienie z nosa	0,50 (0,04; 5,54) N=278	NE N=107	NE
Zapalenie jamy ustnej/Zapalenie błony śluzowej	0,09 (0,005; 1,60) N=278	0,14 (0,01; 2,73) N=107	0,64 (0,01; 35,92)

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*) tj. 0 zdarzeń

4.3.4.3 Bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej

W Tab. 32 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. ibrutynibu oraz bezpieczeństwa bendamustyny, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, stosowanych w leczeniu MCL.

Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018) dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego Rummel 2016, dotyczącego bezpieczeństwa bendamustyny, ściślej schematu bendamustyna i rytuksymab (BR). W zestawieniu zaprezentowano również wyniki dla ramienia terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab, stanowiącej komparator w badaniu bendamustyny Rummel 2016, z racji tego, iż fludarabina stanowi również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, które w niniejszej analizie klinicznej umożliwiło porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową.

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) u pacjentów z MCL wskazało mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem:

- neutropenii (16% w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 40% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 18% dla 3. stopnia nasilenia, 11% dla 4. stopnia nasilenia),
- trombocytopenii (18% w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 26% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 6% dla 3. stopnia nasilenia, 2% dla 4. stopnia nasilenia),
- anemii (18% i 19% odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 41% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 4% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia),
- nudności i/lub wymiotów (14% w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 23% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 9% dla 3. stopnia nasilenia, 4% dla 4. stopnia nasilenia).

Zapalenie jamy ustnej odnotowywane były z podobną częstością w grupie z ibrutynibem i w grupie przyjmującej terapią skojarzoną BR (3% dla dowolnego stopnia nasilenia i 0% dla 3. i 4. stopnia nasilenia w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 1% dla 3. stopnia nasilenia).

Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie:

- zmęczenia (22% i 23% odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 10% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 3% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia),
- biegunki (29% i 33% odpowiednio w ciągu mediany 20,0 i 38,7 mies. vs. 1% dla 4. stopnia nasilenia).

Podobne wyniki do tych uzyskanych w ramach powyższego porównania ibrutynibu ze schematem BR otrzymano w porównaniu ibrutynibu z fludarabiną, która stanowi składową terapii standardowej w badaniu umożliwiającym w niniejszej analizie klinicznej porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową (badanie Hess 2009). Porównanie jakościowe wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem hematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. neutropenii, trombocytopenii i anemii oraz mniejsze ryzyko wystąpienia nudności/wymiotów. Stosunkowo wyższe częstości w zakresie

wystąpienia zmęczenia odnotowano w grupie z ibrutinibem względem pacjentów przyjmujących fludarabinę.

Porównanie jakościowe wyników bezpieczeństwa ibrutinibu ze schematem BR w populacji pacjentów z MCL ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 32 Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib (Dreyling 2016, Rule 2018)		BR (Rummel 2016) mediana okresu obserwacji: 96 mies.	FR* (Rummel 2016) mediana okresu obserwacji: 96,0 mies.
	mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.	mediana okresu obserwacji: 38,7 mies.		
Hematologiczne AE				
Neutropenia				
ogółem	16% (22/139)	16% (22/139)		
1.-2. stopnia			40% (46/114)	36% (38/105)
3. stopnia	13% (18/139)	13% (18/139)	18% (21/114)	10% (11/105)
4. stopnia			11% (12/114)	10% (11/105)
Trombocytopenia				
ogółem	18% (25/139)	18% (25/139)		
1.-2. stopnia			26% (30/114)	21% (22/105)
3. stopnia	9% (13/139)	9% (13/139)	6% (7/114)	5% (5/105)
4. stopnia			2% (2/114)	5% (5/105)
Anemia				
ogółem	18% (25/139)	19% (27/139)		
1.-2. stopnia			41% (63/114)	31% (39/105)
3. stopnia	8% (11/139)	9% (12/139)	4% (5/114)	4% (4/105)
4. stopnia			1% (1/114)	2% (2/105)
Niehematologiczne AE				
Nudności i/lub wymioty				
ogółem	14% (20/139)	14% (20/139)		
1. stopnia			23% (26/114)	20% (21/105)
2. stopnia			9% (10/114)	5% (5/105)
3. stopnia	0% (0/139)	0% (0/139)	4% (4/114)	1% (1/105)
4. stopnia				
Zmęczenie				

ogółem	22% (31/139)	24% (33/139)		
1. stopnia			10% (11/114)	8% (8/105)
2. stopnia			3% (3/114)	2% (2/105)
3. stopnia	4% (6/139)	5% (7/139)	1% (1/114)	
4. stopnia				
Biegunka				
ogółem	29% (40/139)	33% (46/139)		
1. stopnia				
2. stopnia				
3. stopnia	3% (4/139)	4% (5/139)		
4. stopnia			1% (1/114)	
Zapalenie jamy ustnej				
ogółem	3% (4/139)	3% (4/139)		
1. stopnia				
2. stopnia				
3. stopnia	0% (0/139)	0% (0/139)	1% (1/114)	
4. stopnia				

4.3.5 Przerwanie leczenia ibrutynibem w porównaniu z temsirolimusem na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)

Do czasu analizy pośredniej 53% pacjentów leczonych ibrutynibem przerwało terapię w porównaniu do aż 88% pacjentów, którzy przegrali terapię w ramieniu temsirolimusu. Zestawienie odsetków chorych przerywających terapię z poszczególnych przyczyn przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33 Zestawienie przyczyn przerwania leczenia raportowanych w badaniu Dreyling 2016.

Powody przerwania leczenia	Ibrutynib			Temsirolimus		
	n	N	%	n	N	%
Mediana czasu obserwacji [mies.]: 20,0						
Ogółem	74	139	53%	124	141	88%
Zdarzenia niepożądane	9	139	6%	36	141	26%
Progresja	55	139	40%	58	141	41%
Decyzja badacza/pacjenta	4	139	3%	22	141	16%
Zgony	6	139	4%	8	141	6%
Mediana czasu obserwacji [mies.]: 38,7						

Progresja lub nawrót choroby	78	139	56%	66	141	47%
Zdarzenia niepożądane	12	139	9%	39	141	28%
Zgony	8	139	6%	8	141	6%

4.3.6 Przerwanie leczenia ibrutinibem w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)

W Tab. 34 zestawiono wyniki porównania pośredniego ibrutinibu z terapią standardową związane z przerwaniem leczenia. Wartości OR policzono na podstawie raportowanych częstości zdarzeń dla poszczególnych ramion.

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przerwania terapii ogółem. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu (Tab. 34).

Tab. 34 Porównanie pośrednie dotyczące przerwania leczenia ibrutinibem vs. terapia standardowa

Powody przerwania leczenia	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutinib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutinib vs. terapia standardowa
Czas obserwacji: mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.			
Ogółem	0,16 (0,09; 0,29) N=280	7,29 (1,54; 34,38) N=107	0,02 (0,004; 0,12)
Zdarzenia niepożądane	0,20 (0,09; 0,44) N=280	0,45 (0,15; 1,30) N=107	0,44 (0,12; 1,70)
Progresja	0,94 (0,58; 1,51) N=280	2,21 (1,02; 4,80) N=107	0,43 (0,17; 1,06)
Zgony	0,75 (0,25; 2,22) N=280	0,33 (0,01; 8,37) N=107	2,27 (0,07; 78,15)
Czas obserwacji: mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.			
Zdarzenia niepożądane	0,25 (0,12; 0,50) N=280	0,45 (0,15; 1,30) N=107	0,56 (0,15; 2,03)

Powody przerwania leczenia	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	ibrutynib vs. temsirolimus	terapia standardowa vs. temsirolimus 175/75mg	ibrutynib vs. terapia standardowa
Zgony	1,02 (0,37; 2,79) N=280	0,33 (0,01; 8,37) N=107	3,09 (0,09; 103,72)

4.3.7 Przerwanie leczenie ibrutynibem w porównaniu do schematu BR, jako składowej terapii standardowej

W randomizowanym badaniu terapii skojarzonej bednamustyna i rytuksymab Rummel 2016 nie podano informacji o pacjentach, którzy przegrali leczenie. Analizę objęto wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (analiza *per protocol*). Randomizacji poddano 230 pacjentów z czego analizę objęto 219. Około 5% (11 z 230) nie ukończyło badania, a tym samym nie poddany zostało analizie z powodu: innej histologii chłoniaka lub białaczki (5 pacjentów), wykluczenia analizowanej jednostki chorobowej (2 pacjentów), utraty z obserwacji, wycofania świadomej zgody na leczenie, braku otrzymania chemioterapii oraz braku przypisanego leczenia (po 1 pacjencie). W związku z powyższym nie przeprowadzono porównania ibrutynibu ze schematem BR w zakresie przerwania leczenia.

4.3.8 Ekspozycja na leczenie w badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009, Rummel 2016)

Wyniki dotyczące czasu trwania leczenia, obecne w randomizowanych badaniach, nie pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego, dlatego opisano je jedynie w formie zestawienia danych (por. Tab. 35).

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie ibrutynibem wynosiła 14,4 miesiąca, podczas gdy mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie terapią standardową wynosiła zaledwie 5 tygodni. Z kolei w badaniu terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab maksymalna liczba cykli leczenia jaką pacjent mógł przyjąć wynosiła 6, nie odnaleziono informacji dotyczącej mediany czasu trwania ekspozycji na leczenie (Tab. 35).

Tab. 35 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania leczenia.

Czas obserwacji	Czas trwania leczenia (mediana)	
	ibrutinib vs. temsirolimus	IC vs. temsirolimus 175/75mg
Mediana 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	ibrutinib: 14,4 miesiące [IQR: 15,1] temsirolimus: 3 miesiące [IQR: 7,6]	IC: 5 tygodni [zakres: 1-35] temsirolimus 175/75 mg: 12 tygodni [zakres: 1-97]
Mediana 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.	ibrutinib: 14,4 miesiące [IQR: bd] temsirolimus: 3 miesiące [IQR: bd]	

4.3.9 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym na podstawie wyników badania III fazy (Dreyling 2016)

W badaniu Dreyling 2016 jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*), składającego się z 2 podskal:

- FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) obejmującej 4 domeny: funkcjonowanie fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne i domenę funkcjonalną
- oraz FACT-LymS (ang. *lymphoma subscale*) obejmującej ocenę objawów związanych z obecnością choroby.

Jakość życia pacjentów podsumowano dodatkowo w postaci wyniku Trial Outcome Index Score, oszacowanego na podstawie wyników domen funkcjonowania fizycznego i funkcjonalnego FACT-G oraz podskali FACT-LymS, a więc z wykluczeniem domen dotyczących funkcjonowania społecznego oraz emocjonalnego.

Ponadto jakość życia pacjentów oceniono za pomocą narzędzia EQ-5D-5L, składającego się z 2 części:

- 5-punktowego kwestionariusza obejmującego ocenę mobilności, dbania o siebie (ang. *self-care*), codziennych czynności, bólu/dyskomfortu i lęku/depresji
- oraz skali VAS, obejmującej ocenę ogólnego samopoczucia pacjentów w zakresie 0–100, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy możliwy stan zdrowia.

Wśród pacjentów leczonych ibrutinibem, w przeciwieństwie do leczonych temsirolimusem, w 36. cyklu leczenia odnotowano poprawę jakości życia względem wartości początkowej ocenianej za pomocą podskali FACT-LymS kwestionariusza FACT-Lym (Tab. 36, Ryc. 5). Leczenie ibrutinibem przyczyniło się do pogorszenia jakości życia w mniejszym zakresie, niż leczenie temsirolimusem, w odniesieniu do wyników funkcjonowania

fizycznego oraz wyników Trial Outcome Index Score kwestionariusza FACT-Lym (Tab. 36, Ryc. 6, Ryc. 7).

Na podstawie wyników kwestionariusza FACT-Lym klinicznie istotną poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) w odniesieniu do podskali FACT-LymS odnotowano u 62% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 35% pacjentów leczonych temsirolimusem. Klinicznie istotną poprawę jakości życia w odniesieniu do całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym odnotowano z kolei u 66% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 48% pacjentów leczonych temsirolimusem (Ryc. 8). Podobne wyniki zaobserwowano w odniesieniu do wszystkich poszczególnych domen kwestionariusza FACT-Lym.

Klinicznie istotna poprawa jakości życia oceniana przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym występowała wcześniej u pacjentów z ramienia ibrutynibu w porównaniu do pacjentów z grupy temsirolimusu [odpowiednio mediana czasu do poprawy objawów 6,3 (IQR nie odnotowane) tygodnie vs. 57,3 (IQR 101,4) tygodnie ($p < 0,0001$)] (Tab. 37, Ryc. 9). Z kolei pogorszenie objawów nastąpiło później u pacjentów z ramienia ibrutynibu [HR=0,27 (95CI: 0,18; 0,41), $p < 0,0001$] (Tab. 38, Ryc. 10).

Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 17. obserwowano poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, w przeciwieństwie do ramienia temsirolimusu, gdzie do cyklu 17. odnotowywano pogorszenie jakości życia pacjentów. Różnice pomiędzy terapiami w pierwszych 2 cyklach leczenia były istotne statystycznie, natomiast w dalszym leczeniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i temsirolimusem w ocenie jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L (Tab. 39, Ryc. 11).

Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną w skali EQ-5D-VAS we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 20. Zmiany względem wartości początkowych skali VAS dla temsirolimusu były ujemne we wszystkich punktach czasowych i wykazywały tendencję do pogarszania się. (Tab. 39, Ryc. 12).

Wśród pacjentów z odpowiedzią kliniczną obserwowano poprawę jakości życia. U 72% pacjentów z częściową lub lepszą odpowiedzią na leczenie wykazano poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku kwestionariusza FACT-Lym, podczas gdy taką poprawę notowano jedynie u 59% pacjentów ze stabilną chorobą i u 50% pacjentów z progresją choroby ($p = 0,0268$). Podobną zależność odnotowano odnośnie do oceny jakości życia przy użyciu podskali FACT-LymS (poprawa u 67% pacjentów z częściową lub lepszą odpowiedzią na leczenie vs 33% pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, $p < 0,001$) oraz przy użyciu skali EQ-5D-VAS (66% vs 34%, $p < 0,001$).

Tab. 36 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem: wyniki kwestionariusza FACT-Lym - zmiana względem wartości początkowej (na podstawie publikacji Hess 2017).

Punkt końcowy	Ibrutinib			Temsirolimus		
	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)*	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)*
FACT-LymS	130	43,4 (10,4)	1,96 (3,82)	123	45,3 (8,9)	-0,9 (5,93)
Funkcjonowanie fizyczne	130	22,2 (5,4)	-0,22 (1,99)	123	22,2 (5,3)	-2,36 (3,14)
Trial Outcome Index Score	130	81,8 (18,0)	-0,23 (6,97)	123	83,2 (16,5)	-5,25 (11,03)

* Wartości odczytano z wykresu. Im wyższa wartość, tym większa poprawa jakości życia.

Tab. 37 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnej poprawy objawów. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016).

Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95CI) p
mediana [tyg.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
6,3	-	57,3	-	2,19 (1,52; 3,14) p<0,0001

Tab. 38 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016).

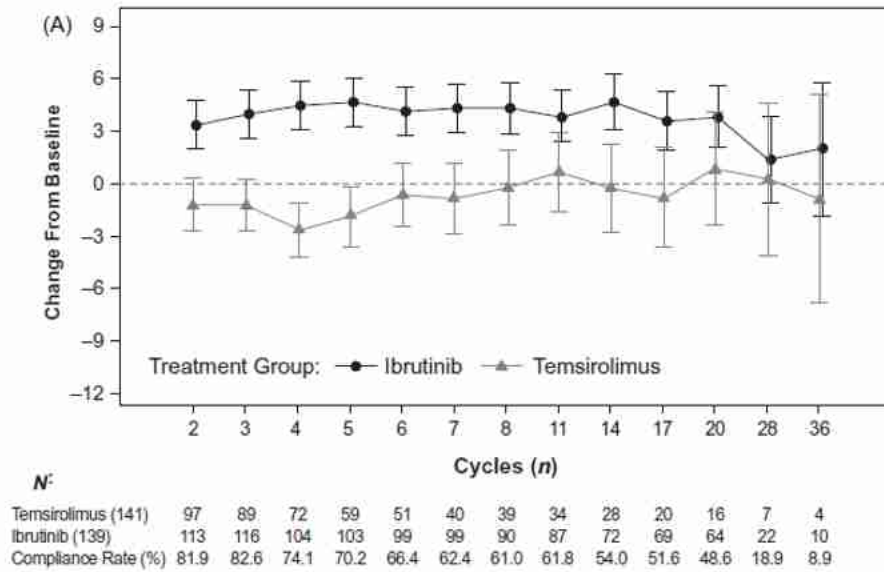
Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
NR	-	9,7	-	0,27 (0,18; 0,41) p<0,0001

Tab. 39 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem: wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-5D-VAS - zmiana względem wartości początkowej (na podstawie publikacji Hess 2017).

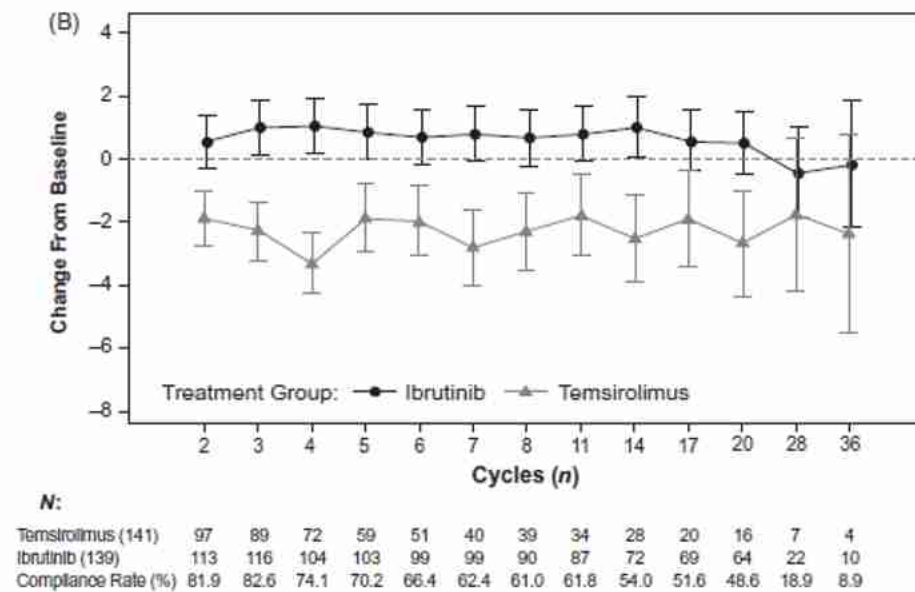
Punkt końcowy	Ibrutinib			Temsirolimus		
	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)*	n	Baseline, średnia (SD)	Cykl 36., średnia zmiana (SE)*
EQ-5D-5L	130	0,7 (0,2)	-0,03 (0,08)	120	0,7 (0,2)	-0,02 (0,13)
EQ-5D-VAS	130	66,6 (19,3)	6,53 (7,61)	120	64,5 (21,9)	-2,39 (12,11)

* Wartości odczytano z wykresu. Im wyższa wartość, tym większa poprawa jakości życia.

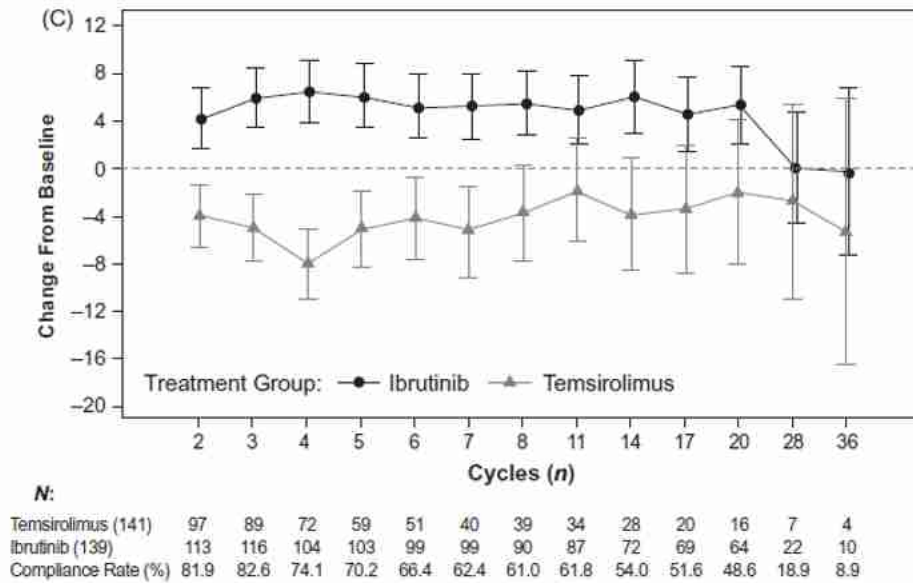
Ryc. 5 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą podskali FACT-LymS kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).



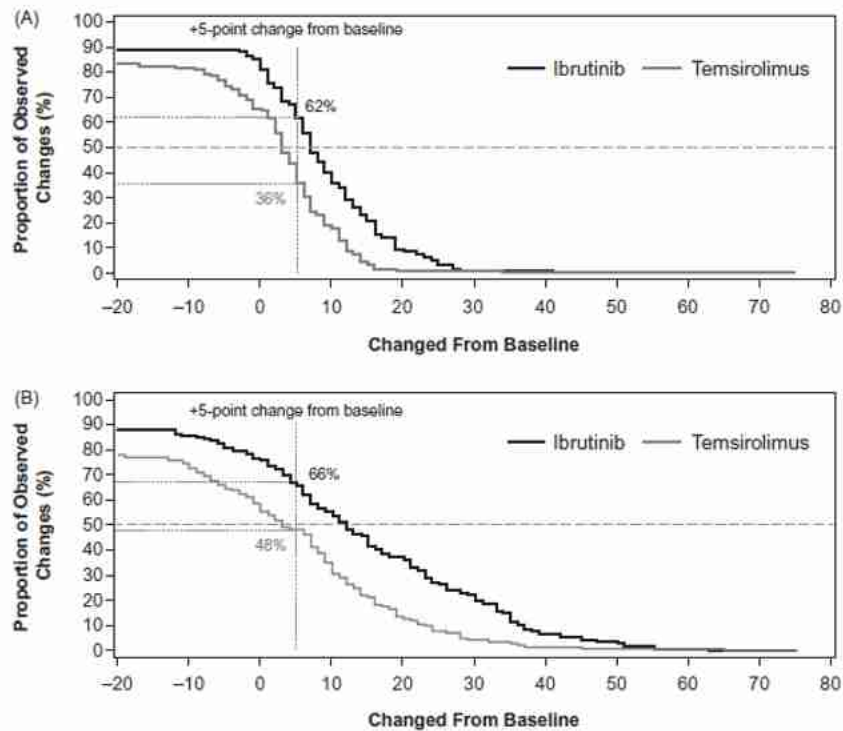
Ryc. 6 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania fizycznego ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).



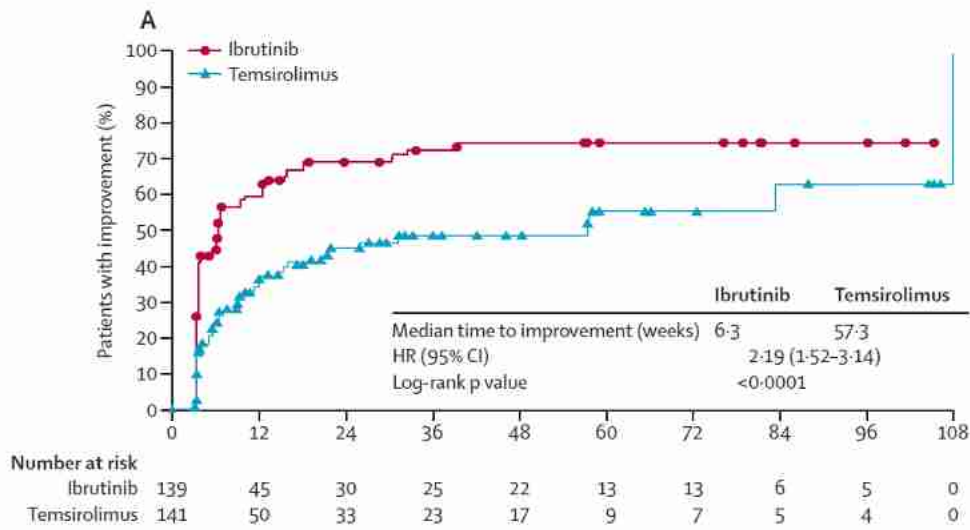
Ryc. 7 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą Trial Outcome Index Score przy użyciu wyników kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).



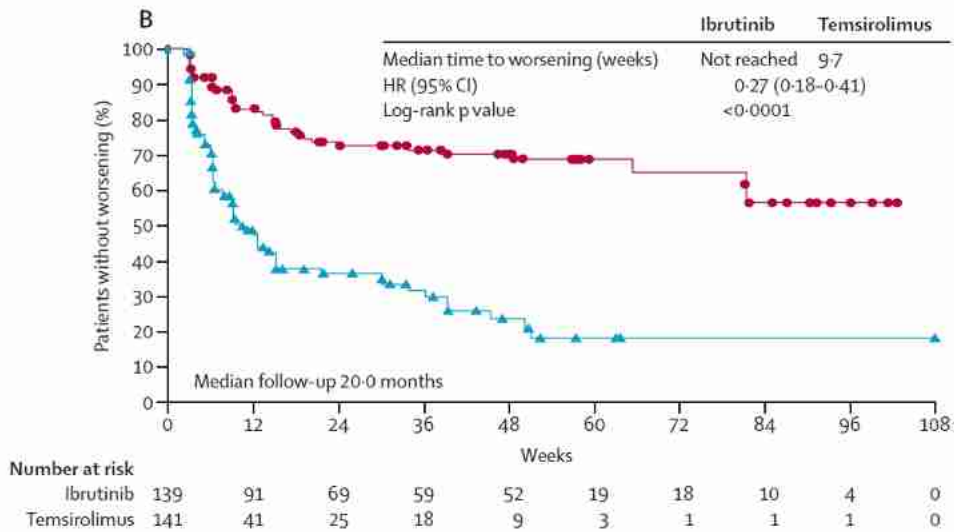
Ryc. 8 Klinicznie istotna poprawa jakości życia względem wartości początkowej oceniana przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym (wynik podskali FACT-LymS (wykres A) oraz wynik ogólny kwestionariusza FACT-Lym (wykres B), na podstawie publikacji Hess 2017).



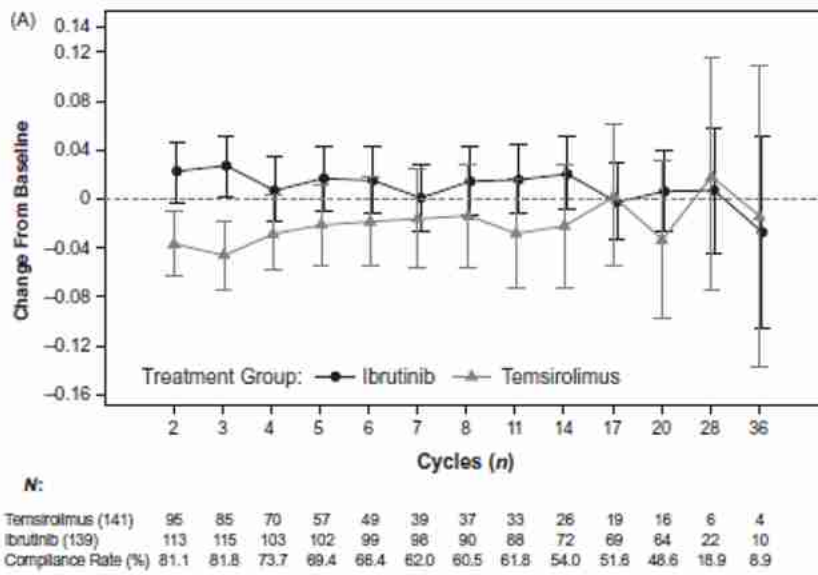
Ryc. 9 Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Dreyling 2016).



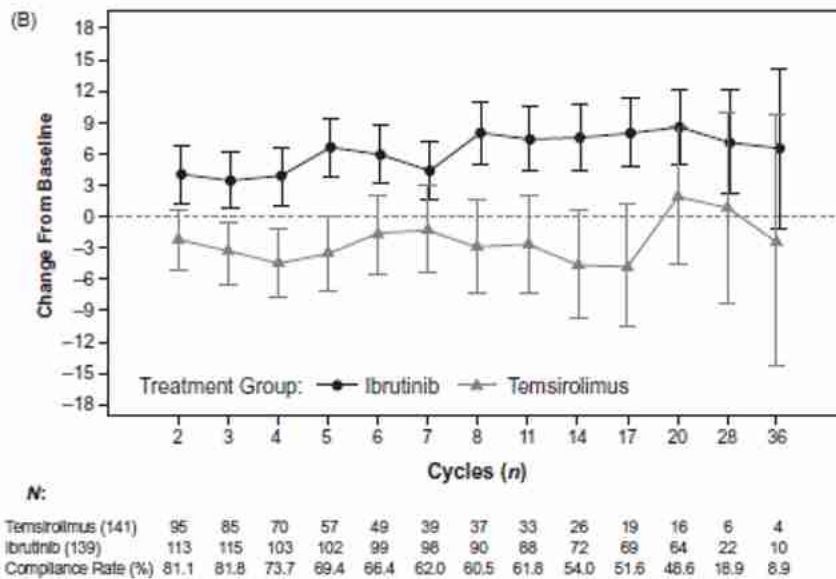
Ryc. 10 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Dreyling 2016).



Ryc. 11 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (na podstawie publikacji Hess 2017).



Ryc. 12 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą skali EQ-5D-VAS (na podstawie publikacji Hess 2017).



4.4 Wyniki przeglądu badań efektywności rzeczywistej ibrutynibu

4.4.1 Charakterystyka i ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 11 badań dotyczących efektywności rzeczywistej ibrutynibu (Broccoli 2018²⁵, Cencini 2021²⁶, Epperla 2017²⁷, Jeon 2019²⁸, McCulloh 2021²⁹, Sancho 2022 - IBRORS-MCL³⁰, Sharman 2021³¹, Smith 2018³², Tucker 2020³³ oraz Visco 2021 - MANTLE-FIRST³⁴, Zhang 2022³⁵), których charakterystyki przedstawiono poniżej.

Wszystkie włączone badania (typ IVA wg AOTMiT) miały charakter retrospektywny i obejmowały od 33 do 335 pacjentów leczonych ibrutynibem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu Scharman 2021, spośród 159 pacjentów, 12 chorych otrzymało ibrutynib w ramach I linii leczenia. W badaniu Visco 2021, w którym analizowano różne schematy leczenia, 19% pacjentów (50/261) było leczonych ibrutynibem. Z kolei badanie Zhang 2022 obejmowało pacjentów przyjmujących monoterapię ibrutynibem (56%) oraz pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z ibrutynibem (44%) – w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące monoterapii analizowanej interwencji.

Wszyscy pacjenci włączeni do badań mieli chorobę oporną lub nawrotową o wysokim stopniu zaawansowania (III-IV wg Ann Arbor), w których mediana wcześniej stosowanych linii leczenia wynosiła najczęściej 2. Badania różniły się natomiast odnośnie odsetka pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie. W badaniu Broccoli 2018 uczestniczyli pacjenci, wśród których blisko połowa była oporna na leczenie I linii, a 22% pacjentów była ponadto oporna na ostatnią zastosowaną terapię przed ibrutynibem. Podobnie w badaniu Zhang 2022 blisko połowa (47%) pacjentów miało chorobę oporną. W badaniu Visco 2021, 14% pacjentów było opornych na wcześniejsze leczenie. W badaniu Epperla 2017 odsetek ten wynosił 7%.

Większość badań cechowała się umiarkowaną wiarygodnością (wynik 6/8 pkt. w skali NICE).

Tab. 40 Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu.

Badanie	Cel	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Czas obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Czas ekspozycji na leczenie	Punkty końcowe oceniane w badaniu	Zaprzestanie terapii, n (%)	Sponsor
Broccoli 2018	Ocena zastosowania ibrutinibu w ramach wczesnego programu dostępu do leku u pacjentów z MCL	Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	29: Włochy	Mediana 38 mies.	Kryteria włączenia: Pacjenci z nawrotowym/opornym MCL, u których stosowano ibrutinib w ramach wczesnego programu dostępu do leku (NPP, ang. <i>Named Patient Program</i>)	77	ibrutinib: 560 mg dziennie	Mediana (zakres) otrzymanych cykli leczenia: 6 (1-20)	I-rzędowe: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CR) Pozostałe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od	19/77 (25%)	Janssen-Cilag spa

									choroby (DFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), bezpieczeństwo terapii		
Cencini 2021	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu oraz analiza czynników mogących prognozować wyniki leczenia chorych na R/R MCL	Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	10: Włochy	Mediana: 5,6 mies.	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem MCL, leczeni ibrutynibem po co najmniej 1 wcześniejszej terapii systemowej, na którą byli oporni lub po której nastąpił nawrót choroby.	69	ibrutynib: maks. dawka 560 mg/dzień	Mediana (zakres) otrzymanych cykli leczenia: 9 (1-45)	I-rzędowe: PFS II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi (DOR), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), potencjalne	41/69 (59%)	bd

					Kryteria wykluczenia: pacjenci otrzymujący ibrutynib w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.				czynniki predykcyjne związane z odpowiedzią na leczenie i przeżyciem, toksyczność leczenia		
Epperla 2017	Ocena efektywności ibrutynibu u pacjentów z nawrotowym/opornym MCL	Wieloośrodkowe, retrospektywne, kohortowe (typ IVA wg AOTMiT)	8: USA	bd o medianie, maks. 1,8 roku (czyli ok. 22 mies., na podstawie krzywej KM dla OS)	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym MCL, leczeni ibrutynibem w okresie listopad 2013–grudzień 2015 Kryteria wykluczenia:	97 (63 odpowiadających na leczenie oraz 34 nieodpowiadających na leczenie)	ibrutinib (bd o dawkowaniu)	bd	1-rzędowe: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS),	49/97 (51%)	Brak

					pacjenci otrzymujący ibrutinib jako terapia podtrzymująca po uzyskaniu CR w czasie leczenia inną terapią				czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie Pozostałe: wpływ wcześniejszego przeszczepienia komórek hematopoetycznych (HCT) na uzyskanie odpowiedzi, czynniki predykcyjne dla OS i PFS, przeżycie po niepowodzeniu terapii ibrutinibem, odpowiedź na		
--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

									terapie zastosowane po leczeniu ibrutinibem		
Jeon 2019	Ocena efektywności oraz implikacji prognozy stycznych stosowania ibrutinibu w ramach terapii ratunkowej pacjentów z nawrotnym/opornym MCL	Jednoośrodkowe, retrospektywne, kohortowe (typ IVA wg AOTMiT)	1: Korea	bd	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z nawrotnym/opornym MCL (histopatologiczne potwierdzenie CD20- i cyklino D1-pozytywnego MCL), leczeni ibrutinibem w monoterapii w ramach leczenia ratunkowego	33	ibrutinib: 560 mg dziennie	Mediana (zakres): 16 miesięcy (3-69)	ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do progresji (TTP), czas trwania odpowiedzi (DOR), bezpieczeństwo terapii	12/33 (36%)	National Research Foundation of Korea(NRF) grant finansowany przez rząd Korei Południowej

McCulloh 2021	Ocena korzyści w zakresie PFS i OS wynikających z leczenia ibrutinibem oraz analiza tolerancji leku i przeżycia po przerwaniu terapii	Retrospektywne, wielośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	38: UK	Mediana (zakres): 24 miesiące (9-61)	Kryteria włączenia: pacjenci z nawrotnym/opornym MCL, którzy otrzymali tylko jedną wcześniejszą linię leczenia systemowego (z wyłączeniem steroidów lub radioterapii), otrzymujący ibrutinib co najmniej przez 1 dzień w czasie 15.03.2015 r. - 30.06.2019 r.	211	ibrutinib: 560 mg/dzień	Mediana (zakres): 12 miesięcy (1-28) wśród chorych, którzy przerwali leczenie z powodu AE i 9 miesięcy (1-44) u pacjentów, którzy zmarli	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), częstość przerwania leczenia oraz zmniejszenia dawki z powodu toksyczności ibrutinibu, przeżycie całkowite (OS) po przerwaniu stosowania	152/211 (72%)	Janssen Ltd.
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	--------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	--------------

									ibrutynibu u pacjentów z postępującą chorobą		
Sancho 2022 (IB-RORS-LCM)	Ocena charakterystyki klinicznej, postępowania i wyników pacjentów z R/R MCL przyjmujących ibrutynib w rzeczywistej praktyce klinicznej	Obserwacyjne, wielośrodkowe, retrospektywne (typ IVA wg AOT-MiT)	24: Hiszpania	Pacjenci przyjmujący leczenie od stycznia 2016 do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania we wrześniu 2018	Kryteria włączenia: Pacjenci ze zdiagnozowanym MCL, którzy rozpoczęli monoterapię ibrutynibem z powodu R/R MCL w okresie od stycznia 2016 do 6 mies. przed rozpoczęciem badania we wrześniu 2018	66	ibrutynib (bd o dawkowaniu)	Mediana dla pacjentów, którzy przeżyli (IQR): 19,4 mies. (13-26,9)	Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), odsetek odpowiedzi całkowitej (CR), czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi (DOR), PFS, OS, czas do kolejnego leczenia MCL	42 (63,6%)	bd

Sharman 2021	Analiza schematów opieki i wyników leczenia pacjentów z MCL przyjmujących ibrutynib, w tym sprawdzenie stosowanego schematu dawkowania i przyczyn przerwania leczenia	Obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	Elektroniczna baza danych medycznych: USA*	48 miesięcy	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem MCL, którzy otrzymali opiekę w gabinecie USON z pełnymi możliwościami iKM EHR i rozpoczęli leczenie ibrutynibem. Kryteria wykluczenia: pacjenci uczestniczący w innym badaniu klinicznym w okresie objętym	159**	ibrutynib: 560 mg/dzień	Mediana (zakres): 7,8 miesiący (5,8-10,6)***	Czas trwania terapii, czas do przerwania leczenia, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS)	133/159 (84%)	bd
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	-------------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	----

					badaniem ibrutinibu lub chorzy, u których w okresie objętym badaniem rozpoznano inny nowotwór pierwotny.						
Smith 2018	Ocena efektywności terapii stosowanych u pacjentów z MCL	Obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne (typ IVA wg AOT-MiT)	14: UK	Pacjenci zdiagnozowani w okresie wrzesień 2004–sierpień 2015 i obserwowani do marca 2017	Kryteria włączenia: Pacjenci z nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym lub opornym MCL	335 (233 z opornym/nawrotowym MCL, w tym 25 leczonych ibrutinibem)	ibrutinib (bd o dawkowaniu)	bd	Przeżycie całkowite (OS)	bd	Bloodwise
Tucker 2020	Ocena efektywności ibrutinibu stosowanego u	Wieloośrodkowe, retrospektywne, wieloośrodkowe	37: UK, Irlandia^	5 lat	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z	65	ibrutinib (bd o dawkowaniu)	Mediana (zakres): 10 miesięcy (bd)	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS),	52/65 (80%)	Janssen-Cilag spa

	pacjentów z MCL	(typ IVA wg AOT-MiT)			nawrotnym/opornym MCL leczeni ibrutynibem w ramach wczesnego programu dostępu do leku (NPP, ang. <i>Named Patient Program</i>), który trwał w okresie listopad 2014–grudzień 2015				bezpieczeństwo		
Visco 2021 (MANTLE-FIRST)	Charakterystyka schematów i wyników leczenia młodszych pacjentów z MCL, u których doszło do	Retrospektywne, wielośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	32: Włochy, Hiszpania, UK	60 miesięcy	Kryteria włączenia: pacjenci z pierwszą wznową lub opornym na leczenie MCL, którzy byli	261, w tym 19% leczonych ibrutynibem	ibrutynib, R-BAC, R-B, inne??	bd	Odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby	bd	bd

	<p>progresji choroby lub pierwszego nawrotu, leczonych początkowo HD-AraC, a następnie, w razie potrzeby, ASCT</p>				<p>wcześniej leczeni intensywnymi schematami, w tym rytuksymabem i HD-AraC^{^^}, u których MCL rozpoznano między 1 stycznia 2008 r. a 30 czerwca 2018 r.</p> <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci, u których zastosowano metodę „<i>watchful waiting</i>”[‡] oraz chorych niekwalifikujących się do</p>				<p>(PFS), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), progresja choroby (POD),</p>		
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

					intensywnych schematów leczenia lub ASCT						
Zhang 2022	Porównanie skuteczności i toksyczności monoterapii ibrutynibem z ibrutynibem w terapii skojarzonej u pacjentów z R/R MCL	Retrospektywne, wielośrodkowe (typ IVA wg AOT-MiT)	Chiny: 13	Pacjenci, którzy rozpoczęli monoterapię ibrutynibem lub terapię skojarzoną z ibrutynibem między sierpniem 2017 a grudniem 2020	Kryteria włączenia: 1) patologicznie potwierdzony MCL według klasyfikacji WHO z 2016 r.; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) nawrót lub oporność na ostatnią linię leczenia; 4) przyjmowanie monoterapii ibrutynibem lub terapii skojarzonej z	121, w tym 68 pacjentów przyjmujących monoterapię ibrutynibem	ibrutinib (bd o dawkowaniu)	Mediana: 20,5 mies.(95%CI: 18,3; 22,6)	ORR, odsetek CR, czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), DOR, PFS, przeżycie całkowite (OS), powody przerwania leczenia ibrutynibem, częstotliwość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAEs)	67 (55,4%)	SpecialSupport Program of Sun Yat-sen University Cancer Center, the Science and Technology Planning Project of Guangzhou, China, the Clinical Oncology Foundation of Chinese Society of

					ibrutyni- bem. Kryteria wyklucze- nia: 1) wcześniej- sze lecze- nie inhibi- torami BTK; 2) uczestni- czenie w badaniach klinicznych związa- nych z MCL lub ibruty- nibem;3) brak oceny odpowie- dzi po le- czeniu.						Clinical Oncology
--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	----------------------

ASCT – autologiczny przeszczep komórek macierzystych; HD-AraC – wysoka dawka cytarabiny; iKM HER – iKnowMed™ *electronic health record*; R-B – rytuksymab, bendamustyna; R-BAC – rytuksymab, bendamustyna, 105ytuksymab; R/R MCL – nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak z komórek; USON – *US Oncology Network*;

* iKM to zintegrowana internetowa baza danych i system EHR specyficzny dla onkologii, który rejestruje historie wizyt ambulatoryjnych w ośrodkach znajdujących się w 19 stanach USA;

** (w tym 12 pacjentów w I linii);

*** obliczono metodą Kaplana-Meiera;

^ w ramach programu Janssen-Cilag Named Patient Programme (NPP), który trwał w Wielkiej Brytanii od listopada 2014 r. do grudnia 2015 r.;

^^ pojedyncza dawka cytarabiny większa niż 1 g/m²;

‡ metoda „watchful waiting”, zdefiniowana jako ponad trzymiesięczny odstęp między rozpoznaniem a rozpoczęciem leczenia;

‡‡ schemat R-B składał się z 106ytuksymab 375 mg/ m² (dzień 1) i bendamustyny 90 mg/m² (dzień 1-2); schemat R-BAC składał się z 106ytuksymab 375 mg/m² (dzień 1), bendamustyny 70 mg/ m² (dzień 1-2) i cytarabiny 500 mg/m² (dzień 1-3)

Tab. 41 Charakterystyka populacji badań efektywności rzeczywistej ibrutynibu

Populacja	Broccoli 2018	Cencini 2021	Epperla 2017	Jeon 2019	McCulloh 2021 [#]	Sancho 2022	Sharman 2021	Smith 2018*	Tucker 2020	Visco 2021	Zhang 2022
Liczba pacjentów, N	77	69	97	33	211	66	159	335	65	261	68
Wiek											
mediana	65	70	63	65	73	śr. 64,5	71,4	74	67	58	63
zakres (lub IQR)	35-81	41-89	39-87	40-79	33-96	57-72	48-90+	35-96	48-90	19-70	34-81
Płeć, n (%)											
Mężczyźni	59 (77%)	45 (65%)	80 (82%)	27 (82%)	147 (70%)	52 (79%)	121 (76%)	223 (67%)	49 (76%)	198 (76)	45 (66%)
Kobiety	18 (23%)	24 (35%)	17 (18%)	16 (18%)	64 (30%)	14 (21%)	38 (24%)	112 (33%)	16 (24%)	[24]	23 (34%)
Skala ECOG, n (%)											
0	37 (48%)		83 (86%)				48 (30%)	266 (79%)	14 (21%)		
0-1				29 (88%)	147 (76%)	59 (94%)					53 (78%)
1	24 (31%)						56 (35%)	65 (19%)	29 (45%)		
2	15 (19%)		14 (14%)		36 (19%)		19 (12%)		15 (24%)		
≥2											15 (22%)
>2	1 (1%)			4 (12%)					7 (10%)		
3							5 (3%)	17 (6%)			
3-4					10 (5%)						
Nie została udokumentowana							31 (10%)	264 (94%)			
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)											

I	8 (10%)		2 (2%)				4 (3%)					
II				15%			5 (3%)					
I-II						14 (7%) ^{^^}					7 (10%)	
III	55 (71%)	9 (13%), 14 (20%) [^]	88 (91%)	9%			22 (14%)					
IV	3 (4%)	45 (65%), 33 (48%) [^]		76%			117 (74%)					
III-IV						194 (93%) ^{^^}					61 (90%)	
Nieznany			7 (7%)				11 (7%)	2				
Typ histologiczny												
Blastoidny	3 (4%)	7 (10%)	15 (16%)			29 (14%)	12 (25%)			12 (18%)	59 (24%)	7 (12%)
Nieblas- toidny			75 (77%)			176 (86%)	37 (56%)					54 (89%)
Nieznany			7 (7%)									
Liczba poprzednich terapii												
mediana	3	1	2				2			2		
zakres	1-10	1-4	1-8				1-2 (do 7)		50 (17%)	1-6		
1, n (%)		45 (65%)							103 (34%)			41 (60%)
2, n (%)												16 (24%)
2-3, n (%)			35 (36%)						147 (49%)			
3-4, n (%)							11 (17%)					
≥2, n (%)		24 (35%)							35 (10%)			
≥4, n (%)			27 (28%)									

1-2				23 (70%)		51 (77%)		45 (13%)	36 (55%)		
≥3, n (%)				10 (30%)		4 (6%)			29 (45%)		11 (16%)
Wskaźnik MIPI, n (%)											
Niskie ryzyko			28 (29%)	14 (42%)	19 (13%)	24 (36%)					26 (38%)
Umiarkowane ryzyko			17 (17%)	10 (20%)	58 (41%)	26 (39%)					31 (46%)
Wysokie ryzyko		29 (42%), 21 (30%)^	26 (27%)	9 (27%)	65 (46%)	16 (24%)				90 (36%)	11 (16%)
Nieznany			26 (27%)								
Choroba oporna											
Choroba oporna, n (%)	48% (na I linię) 22% (na ostatnią linię)		7 (7%)							37 (14%)	32 (47%)
Poprzednia terapia, n (%)											
Rytuksymab		2 (3%)				12 (19%)	48 (30%)		57 (87%) ^c		
BR		29 (42%)			45 (21%)		49 (31%)			54 (21%) [^]	
RCHOP	17 (22%) ^a	7 (10%)		33 (100%)	66 (31%)	12 (18%)	27 (17%)				
R-miniCHOP					4 (2%)						
Chlorambucyl ± R					15 (7%)						
VR-CAP					5 (2%)						

R-DHAOx		3 (4%)									
R-DHAOx + zmniejszona dawka cyta- rabiny		1 (1%)									
Wysokie dawki cy- tarabiny		4 (6%)			60 (28%)						
R-CVP		3 (4%)									
Mniej inten- sywne sche- maty, w tym fludarabina i/lub cyklo- fosfamid		7 (10%)					10 (6%)				
Fludarabina, cyklofosfami d ± R					9 (4%)						
Bendamus- tyna	19 (25%) ^a			7 (21%) (w skojarzeniu z ry- tuksyma- bem)							
Lenalidomid	20 (26%) ^a		13 (13%)				3 (2%)				
Temsiroli- mus	4 (5%) ^a										
Bortezomib	6 (8%) ^a		30 (31%)				10 (6%)				
RBAC	9 (12%) ^a	8 (12%)								76 (29%) [^]	

Heterogeniczna chemioterapia						13 (8%)					
R-Hyper-CVAD/MA						14 (22%)				64 (24%)	
R-CHOP/R-DHAP + ASCT						9 (14%)				85 (33%)	
Nordic/R-HDS										112 (43%)	
Inne					7 (3%)					81 (31%)^	
Przeszczep	2 (3%) ^a			6 (18%) (auto-HSCT)		14 (21%)			Około 66%		3 (4%)
auto-HCT		9 (13%)	38 (39%)		50 (24%)						
allo-HCT			11 (11%)		3 (1%)						
Intensywna terapia indukcyjna w I linii ^b			52 (54%)								

* charakterystyka dotyczy całej populacji włączonej do badania, nie tylko pacjentów leczonych ibrutinibem;

^ dotyczy odpowiednio przypadków, w momencie diagnozy oraz przypadków przed rozpoczęciem leczenia ibrutinibem;

^^ określony w momencie diagnozy;

status ECOG określono dla 193 pacjentów, grupę MIPI dla 142, typ histologiczny dla 205.

a) Wyniki podane w tabeli dotyczą ostatniej przyjmowanej terapii przed terapią ibrutinibem. Ogółem 21/77 (27%) pacjentów otrzymało w poprzednich terapiach bortezomib, 8/77 (10%) temsirolimus, 25/77 (32%) lenalidomid, a 27/77 (35%) pacjentów chemioterapię wysokodawkową i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT).

b) Terapia obejmująca Hyper-CVAD ± rytuksymab oraz R-Maxi CHOP.

c) Terapia obejmująca RCHOP, rytuksymab + bendamustynę lub rytuksymab + Hyper-CVAD.

Tab. 42 Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej ibrutynibu wg skali NICE

Pytanie / Ocena TAK = 1, NIE = 0	Broccoli 2018	Cencini 2021	Epperla 2017	Jeon 2019	McCulloh 2021	Sancho 2022	Sharman 2021	Smith 2018	Tucker 2020	Visco 2021	Zhang 2022
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
SUMA	6/8	7/8	6/8	6/8	6/8	6/8	6/8	4/8	6/8	6/8	6/8

4.4.2 Wyniki badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu

4.4.2.1 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej

Mediana czasu do progresji choroby wśród leczonych ibrutinibem wyniosła od 12 mies. do ponad 2 lat w zależności od badania (Tab. 43). Wynik ten jest spójny z uzyskanym w badaniu Dreyling 2016, w którym mediana PFS wyniosła prawie 16 mies. (Tab. 13).

Tab. 43 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: przeżycie wolne od progresji (PFS).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib	
		mediana [mies.]	95CI
Broccoli 2018	38,0	12,9	-
Cencini 2021	5,6	17,0	-
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	15,0	-
Jeon 2019	bd	27,4	-
McCulloh 2021	24,0	17,8	13,1-22,2
Sancho 2022	19,4**	20	8,8-31,1
Sharman 2021	48,0	19,6	16,5-24,3
Tucker 2020	bd (całkowity czas obserwacji: 60 mies.)	12,0	-
Visco 2021*	60,0	24,0	10-NR
Zhang 2022	20,5	18,5	12,1-21,8

NR – nie osiągnięto

* dotyczy 50 (19%) pacjentów leczonych ibrutinibem

** dotyczy pacjentów, którzy przeżyli

Mediana czasu przeżycia całkowitego wśród leczonych ibrutinibem wyniosła od 13,2 mies. do blisko 3 lat w zależności od badania (Tab. 44). Wynik ten jest spójny z uzyskanym w badaniu Dreyling 2016, w którym mediana PFS wyniosła 30,3 mies. (Tab. 16).

Tab. 44 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: przeżycie całkowite (OS).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib	
		mediana [mies.]	95CI
Broccoli 2018	38,0	16,0	-
Cencini 2021	5,6	34,8	-

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib	
		mediana [mies.]	95CI
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	22,0	-
Jeon 2019	bd	35,1	-
McCulloh 2021	24,0	23,9	15,0-32,8
Sancho 2022	19,4**	32	22,6-41,3
Sharman 2021	48,0	25,8	19,9-NR
Smith 2018	bd (pacjenci zdiagnozowani w okresie wrzesień 2004-sierpień 2015 i obserwowani do marca 2017)	13,2 ^a	-
Tucker 2020	Całkowity czas obserwacji: 60 miesięcy	18,5	-
Visco 2021*†	60,0	29,7	15,7-NR
Zhang 2022	20,5	28,2	21,5-NE

NE – nie do oszacowania, NR – nie osiągnięto

* dotyczy 50 (19%) pacjentów leczonych ibrutynibem;

** dotyczy pacjentów, którzy przeżyli;

† wczesna progresja choroby;

a) Mediana 1,1 roku, obliczenia własne na podstawie <https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas>.

12-miesięczny OS wynosił 60,6% (95%CI: 39,5-76,4)

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynosił od 36% wśród pacjentów z populacji przeleczonej, w znacznej mierze odpornej na wcześniejszą terapię (Broccoli 2018) do 64-65% (Tab. 45 Tab. 45). Uzyskane wyniki są zbliżone do tych odnotowanych w badaniu Dreyling 2016, w którym na leczenie odpowiedziało 77% pacjentów (Tab. 14).

Odpowiedź na leczenie uzyskana w trakcie stosowania ibrutynibu utrzymywała się długo. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła od około półtora roku do blisko 3 lat w zależności od badania (Tab. 46 Tab. 45).

Tab. 45 Skuteczność ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		
		n	N	%
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
Broccoli 2018	38,0	28	77	36%
Cencini 2021	5,6	43	69	62%
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	63	97	65%

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib		
		n	N	%
Jeon 2019 odpowiedź finalna	bd	21	33	64%
Jeon 2019 odpowiedź po 3 cyklach	bd	27	33	82%
McCulloh 2021	24,0	124	179	69%
Sancho 2022	19,4**	40	63	63,5%
Visco 2021^	60,0	154	261	59%
Zhang 2022	20,5	41	68	60,3%
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)				
Broccoli 2018	38,0	14	77	18%
Cencini 2021	5,6	27	69	39%
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	32	97	33%
Jeon 2019 odpowiedź finalna	bd	5	33	15%
Jeon 2019 odpowiedź po 3 cyklach	bd	6	33	18%
McCulloh 2021	24,0	49	179	27%
Sancho 2022	19,4**	24	63	38,1%
Visco 2021*	60,0	19	50	38%
Zhang 2022	20,5	11	68	16,2%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)				
Broccoli 2018	38,0	14	77	18%
Cencini 2021	5,6	16	69	23%
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	31	97	32%
Jeon 2019 odpowiedź finalna	bd	16	33	48%
Jeon 2019 odpowiedź po 3 cyklach	bd	21	33	64%
McCulloh 2021	24,0	75	179	42%
Zhang 2022	20,5	30	68	44,1%
Stabilna choroba				
Broccoli 2018	38,0	8	77	10%
Cencini 2021	5,6	8	69	12%
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	10	97	10%
Zhang 2022	20,5	21	68	30,9%
Progresja choroby				
Broccoli 2018	38,0	41	77	53%

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		
		n	N	%
Cencini 2021	5,6	15	69	22%
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	24	97	25%
McCulloh 2021	24,0	100	154	66%
Sharman 2021	48,0	46	133	35%
Tucker 2020	Całkowity czas obserwacji: 60 miesięcy	36	65	55%
Zhang 2022	20,5	6	68	8,8%

^ dotyczy całej populacji;

* dotyczy 50 (19%) pacjentów leczonych ibrutynibem;

** dotyczy pacjentów, którzy przeżyli

Tab. 46 Skuteczność ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib	
		mediana [mies.]	95CI
Broccoli 2018	38,0	36,0	-
Cencini 2021	5,6	13,0	
Epperla 2017	bd (maks. czas 22 mies.)	17,0	-
Jeon 2019	bd	33,4	-
Sancho 2022	19,4*	29,1	13,1-45,1
Zhang 2022	20,5	14,8	11,2-22,7

* dotyczy pacjentów, którzy przeżyli

4.4.2.2 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii ibrutynibem raportowane w ramach badań efektywności rzeczywistej występowały rzadko (Tab. 47, Tab. 48, Tab. 49, Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52, Tab. 53 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności

rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Sancho 2022 (czas obserwacji: 19,4 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Infekcja	11	66	16,7%
Biegunka	8	66	12,1%
Artromialgia	5	66	7,6%
Astenia	4	66	6,1%
Obrzęk	3	66	4,5%
Podwyższenie poziomu transaminazy	2	66	3%
Ból brzucha	2	66	3%
Choroba niedokrwienna	2	66	3%
Wzdęcia	1	66	1,5%
Wysypka	1	66	1,5%
Zaparcia	1	66	1,5%
Migotanie przedsionków	1	66	1,5%
Nowotwory	1	66	1,5%
Inne choroby sercowo-naczyniowe	1	66	1,5%
Utrata masy ciała	1	66	1,5%
Hematologiczne zdarzenia niepożądane			
Wybroczyny/siniaki	8	66	12,1%
Małopłytkowość	5	66	7,6%
Neutropenia	5	66	7,6%
Leukopenia	1	66	1,5%

Tab. 54).

Tab. 47 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Broccoli 2018 (mediana czasu obserwacji: 38 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Biegunka	2	77	3%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Migotanie przedsionków	1	77	1%
Zakażenia	2	77	3%
Półpasiec	1	77	1%
Krwotoki	2	77	3%
Leukocytoza/limfocytoza	5	77	6%
Zdarzenia niepożądane hematologiczne			
Trombocytopenia	11 ^a	77	14%
Neutropenia 4. stopnia	2	77	3%
AML 4. stopnia	1	77	1%
Cytopenia 4. stopnia	1	77	1%
Limfocytoza	13 ^b	77	17%
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Biegunka	7	77	9%
Zakażenia płuc	7	77	9%
Migotanie przedsionków	4	77	5%
Zespoły krwotoczne	3	77	4%

a) W tym u 2 pacjentów trombocytopenia 4. stopnia, u 1 pacjenta trombocytopenia 3. stopnia, u 8 pacjentów trombocytopenia uznana za związaną z leczeniem.

b) Prócz tego limfocytoza występowała u 14 pacjentów na początku badania, w tym u 10 pacjentów utrzymywała się do końca leczenia.

Tab. 48 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Epperla 2017 (maks. czas obserwacji: 22 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	4	97	4%

u 14 pacjentów na początku badania, w tym u 10 pacjentów utrzymywała się do końca leczenia.

Tab. 49 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Jeon 2019 (mediana czasu stosowania ibrutynibu 16 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Zapalenie płuc ze wstrząsem anafilaktycznym	2	33	6%
Ostry zawał mięśnia sercowego	1	33	3%
Migotanie przedsionków ^a	1	33	3%

a) Migotanie przedsionków raportowano także u jeszcze jednego pacjenta, ale zastosowanie odpowiednich leków umożliwiło kontynuowanie terapii ibrutynibem

Tab. 50 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Tucker 2020 (czasu obserwacji: 60 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Zakażenia	5	65	8%
Zmęczenie	3	65	4%
Wysypka	1	65	2%
Niewydolność serca/ Migotanie przedsionków	1	65	2%
Trombocytopenia	1	65	2%

Tab. 51 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Cencini 2021 (mediana czasu obserwacji: 5,6 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Toksyczność†	8	69	12%
Drugi nowotwór**	2	69	3%
Ostra niewydolność nerek††	1	69	1%
Nawrót choroby	2	69	3%
Zgon [^]	7	69	10%
Zdarzenia niepożądane hematologiczne			
Neutropenia	11	69	16%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Neutropenia st. 3-5	7	69	10%
Trombocytopenia	6	69	9%
Trombocytopenia st. 3-5	1	69	1%
Anemia	2	69	3%
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Biegunka	8	69	12%
Infekcje dróg oddechowych	9	69	13%
Infekcje dróg oddechowych st. 3-5*	3	69	5%
Migotanie przedsionków	2	69	3%
Krwawienie	4	69	6%
Powikłania nerwowo-mięśniowe	4	69	6%
Artralgia	4	69	6%
Drugie nowotwory złośliwe**	2	69	3%
Nadciśnienie	1	69	1%

* po 1 przypadku infekcji z powodu wstrząsu septycznego nieokreślonego inaczej, zakażenia *Klebsiella KPC* i SARS-CoV-2;

** po 1 przypadku raka płuca i raka gruczołu krokowego;

†† 1 przypadek, uznany za niezwiązany z ibrutynibem;

‡ w tym powikłania poinfekcyjne (6 przypadków), toksyczność skórna i powikłania kardiologiczne związane z migotaniem przedsionków (odpowiednio po 1 przypadku);

^ 4 przypadki bez dowodów choroby i 3 przypadki, w których nie przeprowadzono ponownej oceny choroby

Tab. 52 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania McCulloch 2021 (mediana czasu obserwacji: 24 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	10	211	7%
AE ze strony przewodu pokarmowego	3	211	1%
AE dotyczące serca	2	211	1%
Krwawienie	1	211	<1%
Toksyczność ogólna	1	211	<1%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Hematologiczne AE	1	211	<1%
Zakażenie	1	211	<1%
Wysypka	1	211	<1%
Słabość	3	211	2%
Inne rozpoznanie nowotworu	2	211	1%
Zgon*	18	211	12%

* posocznica (5 przypadków), krwiał podtwardówkowy (1 przypadek), udar zakrzepowy (1 przypadek), zator płucny (1 przypadek), powikłania pooperacyjne (1 przypadek), niewydolność serca (1 przypadek), przyczyna nieznana (8 przypadków)

Tab. 53 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Sancho 2022 (czas obserwacji: 19,4 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Infekcja	11	66	16,7%
Biegunka	8	66	12,1%
Artromialgia	5	66	7,6%
Astenia	4	66	6,1%
Obrzęk	3	66	4,5%
Podwyższenie poziomu transaminazy	2	66	3%
Ból brzucha	2	66	3%
Choroba niedokrwienna	2	66	3%
Wzdęcia	1	66	1,5%
Wysypka	1	66	1,5%
Zaparcia	1	66	1,5%
Migotanie przedsionków	1	66	1,5%
Nowotwory	1	66	1,5%
Inne choroby sercowo-naczyniowe	1	66	1,5%
Utrata masy ciała	1	66	1,5%
Hematologiczne zdarzenia niepożądane			
Wybroczyny/siniaki	8	66	12,1%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Małopłytkowość	5	66	7,6%
Neutropenia	5	66	7,6%
Leukopenia	1	66	1,5%

Tab. 54 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Sharman 2021 (czas obserwacji: 48 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Progresja choroby/utrata odpowiedzi	46	133	35%
Toksyczność	34	133	26%
Inne*	21	133	16%
Zgon	19	133	14%
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Hospitalizacja	35	159	22%
Biegunka	17	159	11%
Migotanie przedsionków	15	159	9%
Zakażenie dróg moczowych	15	159	9%
Inne**	108	159	68%
Co najmniej 1 wizyta w izbie przyjęć	21	159	13%

* obliczono metodą Kaplana-Meiera; przyczyny inne niż toksyczność, zgon, wybór pacjenta lub lekarza oraz uzyskanie odpowiedzi;

** takie jak zmieniony stan psychiczny, upadek, ból oraz schorzenia hematologiczne i niebiegunkowe przewodu pokarmowego

Tab. 55 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Zhang 2022 (czas obserwacji: 20,5 mies.)

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Hematologiczne zdarzenia niepożądane			
Neutropenia	7	55	12,7
Małopłytkowość	19	55	34,6

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Anemia	11	55	20,0
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne			
Nudności/wymioty	10	55	18,2
Wysypka	7	55	12,7
Infekcja	13	55	23,6
Krwawienie	9	55	16,4
Nieprawidłowości w EKG	7	55	12,7

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono trzy badania randomizowane i jedno badanie niekontrolowane. Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano badanie ibrutynibu (Dreyling 2016) oraz terapii standardowej (Hess 2009) i porównano je poprzez wspólną referencję (temsirrolimus dawkowany w schemacie 175/75 mg). Do porównania ibrutynibu z bendamustyną, która w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową, włączono randomizowane badanie kliniczne porównujące schemat bendamustyna i rytuksymab z terapią skojarzoną fludarabina i rytuksymab (Rummel 2016). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutynibu uzupełniono o wyniki z trzech niekontrolowanych badań II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK).

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu z terapią standardową. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsirrolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i terapię standardową, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie zgodnie ze wskazaniem ekspertów.³⁶ Uznali oni, że w obliczu braku wiarygodnych i dobrej jakości badań dla innych, potencjalnych komparatorów spełniających kryteria wytycznych oceny technologii medycznych oraz braku wiodącego w Polsce schematu leczenia stosowanego w nawracającym lub opornym na leczenie MCL, komparator określany jako terapia standardowa jest najbardziej wiarygodnym odzwierciedleniem praktyki klinicznej.

Podobieństwo populacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim warunkuje wiarygodność wyników tego porównania. Do obu badań (Dreyling 2016 i Hess 2009) kwalifikowano dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym MCL, po uprzednio zastosowanej immunochemioterapii i w dobrym stanie klinicznym (według skali ECOG, skali Karnofsky'ego). Znaczna większość chorych w obu badaniach charakteryzowała się III/IV stopniem zaawansowania choroby. Obie populacje odróżniała przede wszystkim liczebność poszczególnych ramion (141 chorych leczonych ibrutynibem vs. 53 chorych leczonych terapią standardową). Ponadto, pacjenci w badaniu Hess 2009 otrzymali wcześniej większą liczbę terapii (mediana liczby poprzednich terapii: 2 (1-9) vs. 3/4 (2-7)). Z kolei w badaniu Dreyling 2016 nieco większa liczba pacjentów miała blastoidny typ histologiczny chłoniaka, który przez ekspertów traktowany jest jako gorzej rokujący.

Czynnikiem różniącym oba badania zakwalifikowane do porównania pośredniego są wykorzystywane wytyczne kryteriów oceny odpowiedzi. W badaniu Dreyling 2016 odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów Cheson 2007, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie starszej wersji kryteriów -- Cheson 1999 (kryteria opisano w Rozdz.

4.2.4.1). Różnice w obu wytycznych polegają głównie na różnych metodach oceny zajęcia węzłów chłonnych. Wytyczne Cheson 1999 uwzględniają także możliwość uzyskania całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CRu), jednak w badaniu Hess 2009 nie odnotowano chorych z CRu, zatem nie ma to wpływu na porównanie obu badań.

W badaniu Hess 2009 terapią standardową określono zbiór możliwych do zastosowania przez lekarza monoterapii (gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kładrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab, lenalidomid). W znaczącej większości są to substancje refundowane w Polsce we wskazaniu MCL (w grupie terapii standardowej znajdują się nierefundowane: alemtuzumab, lenalidomid, winblastyna i talidomid, jednak stanowią jedynie 12-procentowy udział grupy). Substancje te są składnikami wielu ze stosowanych w Polsce schematów leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Eksperti wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.

Z racji, tego że bendamustyna jest obecnie refundowana w Polsce we wskazaniu MCL, a nie została objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową, przeprowadzono odrębnie przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora tj. terapii standardowej. Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności ibrutinibu z bendamustyną (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań ibrutinibu i bendamustyny, włączonych do analizy. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach ibrutinibu, jak i bendamustyny.

Badanie Rummel 2016, wykorzystane do porównania jakościowego ibrutinibu z bendamustyną, jako składową terapii standardowej, obejmowało chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. W suplemencie do badania przedstawiono odrębne wyniki dla pacjentów z MCL (w ramach analizy eksploracyjnej w różnych jednostkach chorobowych objętych badaniem) i to one uwzględnione zostały w niniejszej analizie klinicznej. W związku z powyższym dane dla tej grupy pacjentów i obu ramion badania (bendamustyna i rytuksymab vs. fludarabina i rytuksymab) w publikacji zestawiono obok siebie, bez wykonywania dodatkowej analizy danych (m.in. analizy istotności statystycznej).

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Powyższe bazy danych przeszukano także pod kątem badań dla wybranego komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL oraz dla bendamustyny, stanowiącej składową terapii standardowej, która obecnie refundowana jest w Polsce we wskazaniu MCL, a nie została uwzględniona w badaniu umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutynibu z komparatorem tj. terapią standardową. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych.

Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria. Wiarygodność randomizowanych badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 opracowaną przez Cochrane. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z terapią standardową przeprowadzono porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997). Ponadto, z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową komparatora tj. terapii standardowej (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatora. Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie ibrutynibu uzupełniono o wyniki z 3 niekontrolowanych badań II fazy.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych na dzień 17.05.2022 r. (data pierwszego przeglądu 13.04.2016 r., data pierwszej aktualizacji) odnaleziono jedno, randomizowane badanie III fazy (Dreyling 2016) oraz trzy niekontrolowane badania II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie MCL. Odnaleziono także 11 badań oceniających efektywność rzeczywistą ibrutynibu. Ponadto w ramach przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie pod kątem badań pierwotnych dla potencjalnych komparatorów. Wynik wyszukiwania w postaci szeregu badań klinicznych niskiej wiarygodności oraz brak wiodącego schematu leczenia stosowanego w Polsce (w opinii ekspertów) skłonił autorów analizy do wyboru komparatora terapia standardowa, uwzględniającego wyniki różnych możliwych do zastosowania terapii (szczegółowy opis przebiegu wyboru komparatora opisano w dokumencie „Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.”). W wyniku wyszukiwania badań dla komparatora tj. terapii standardowej odnaleziono jedno, randomizowane badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w dwóch sposobach dawkowania (175/75

mg oraz 175/25 mg) z wynikami grupy leczonej terapią standardową (Hess 2009). Ponadto, odrębnie wykonano przegląd systematyczny dla bendamustyny, stanowiącej składową komparatora tj. terapii standardowej, a która nie została objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową.

Badania Dreyling 2016 i Hess 2009 wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutinibu z terapią standardową z wykorzystaniem wspólnej referencji (temsirolimus). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową (porównanie jakościowe) z wykorzystaniem badania Rummel 2016, porównującego terapię skojarzoną bendamustyna i rytuksymab ze schematem fludara-bina i rytuksymab.

Badanie Dreyling 2016 charakteryzowało się wysoką wiarygodnością. Ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Drugie, uwzględniane w porównaniu pośrednim, badanie Hess 2009 otrzymało niższą ocenę wiarygodności. Ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji ze względu na brak opisu metody randomizacji i metody ukrycia kodu alokacji. Badanie Rummel 2016, uwzględnione w zestawieniu wyników ibrutinibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, również otrzymało niższą ocenę wiarygodności. Ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu oceniono jako niskie we wszystkich obszarach, z wyjątkiem pewnych zastrzeżeń w domenie obejmującej ryzyko przy pomiarze punktów końcowych wynikające z braku zaślepienia osób oceniających punkty końcowe.

Wiarygodność nierandomizowanych badań pierwotnych oraz badań efektywności rzeczywistej została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny badań jednoramiennych. Badanie Wang 2013 otrzymało 7/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania). Badania Maruyama 2016 oraz SPARK otrzymały natomiast 6/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach). Badania efektywności rzeczywistej w większości uzyskały 6/8 pkt w skali NICE, pozostałe z kolei 7/8 pkt. w skali NICE (Cencini 2021) oraz 4/8 pkt w skali NICE (Smith 2018).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (Njue 2015, Ball 2020, Caldeira 2019, Parrott 2018, Pellgrini 2021, Telford 2019, Wang 2020 oraz Yun 2017) dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie, o ile było to możliwe, ilościowej.

6.2 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność, bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z temsirolimusem (na podstawie wyników z badania III fazy)

Skuteczność

W randomizowanym badaniu Dreyling 2016 porównywano skuteczność ibrutynibu z temsirolimusem. Mediana czasu do progresji (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w grupie leczonej ibrutynibem wyniosła 14,6 miesięcy (95CI: 10,4; NE), zaś w grupie leczonej temsirolimusem 6,2 miesiące (95CI: 4,2; 7,9). Wynik PFS nie różnił się między oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję a oceną przeprowadzoną przez badaczy. W czasie analizy końcowej, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się z istotną statystycznie, 55-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie badaczy. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów leczonych ibrutynibem była ponad 2-krotnie dłuższa niż w grupie chorych leczonym temsirolimusem.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w czasie analizy pośredniej, oceniany przez niezależną komisję, osiągnęło 72% populacji z ramienia ibrutynibu oraz 40% z ramienia temsirolimusu [RD 31,5% (95CI: 20,5; 42,5)]. W czasie analizy końcowej odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badaczy osiągnęło 77% pacjentów z grupy ibrutynibu oraz 47% pacjentów z grupy temsirolimusu. Udowodniono, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w ramieniu ibrutynibu była prawie 4-krotnie dłuższa niż w grupie temsirolimusu

W czasie analizy pośredniej nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, zaś w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Z kolei w czasie analizy końcowej u pacjentów leczonych ibrutynibem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 30,3 miesiąca, podczas gdy u pacjentów leczonych temsirolimusem mediana przeżycia była krótsza i wynosiła 23,5 miesiąca. Wynik ten zbliżał się do granicy istotności statystycznej w kierunku przewagi ibrutynibu ($p = 0,0621$).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,7 miesiąca mediana czasu do następnej terapii w ramieniu ibrutynibu była niemal 3-krotnie dłuższa niż w grupie temsirolimusu. Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się także z istotną statystycznie, 33-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby po kolejnej terapii (PFS2).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa niż w ramieniu temsirolimusu niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia (1 poprzednia linia vs >1 poprzednia linia terapii). Podobnie mediana przeżycia całkowitego pacjentów była dłuższa w ramieniu ibrutynibu niż w grupie leczonej temsirolimusem niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia. Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie był podobny niezależnie od liczby wcześniej stosowanych terapii (75% vs 78%). Z kolei odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą był 2-krotnie wyższy u pacjentów leczonych ibrutynibem, którzy otrzymali wcześniej 1 linię leczenia w porównaniu z tymi, którzy stosowali poprzednio >1 terapię (33% vs 16%). Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z odpowiedzią całkowitą była podobna niezależnie od liczby wcześniej stosowanych terapii, natomiast wśród pacjentów z częściową odpowiedzią mediana DOR zmniejszała się wraz ze wzrostem liczby linii wcześniejszych terapii.

Bezpieczeństwo

W badaniu Dreyling 2016 raportowano częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia. W czasie analizy pośredniej, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, wśród zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej ibrutynibem najczęściej występowały: biegunka (29%), zmęczenie (22%) i kaszel (22%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (43%) oraz biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występujące zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem to: neutropenia (13%), trombocytopenia (9%) oraz anemia (8%), zaś w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (42%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%).

W analizie końcowej, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 38,7 miesiąca, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej ibrutynibem były: biegunka (33%), zmęczenie (24%) i kaszel (23%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (56%), anemia (44%) i biegunka (31%). Z kolei, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i wyższego stopnia w grupie leczonej ibrutynibem były: neutropenia (13%) oraz trombocytopenia i anemia (po 9%), natomiast w grupie leczonej temsirolimusem: trombocytopenia (43%), anemia (20%) oraz neutropenia (17%). Jakikolwiek krwawienie ogółem wystąpiło u odpowiednio 40% i 33% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem, a jakiegokolwiek krwawienie stopnia 3. lub wyższego u odpowiednio 9% i 5% leczonych ibrutynibem i temsirolimusem.

Jakość życia

W badaniu oceniano także jakość życia za pomocą kwestionariusza FACT-Lym oraz EQ-5D-5L. Klinicznie istotną poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) w odniesieniu do całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym odnotowano u 66% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 48% pacjentów leczonych temsirolimusem. Klinicznie istotną poprawę jakości życia w odniesieniu do podskali FACT-LymS odnotowano natomiast u 62% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 35% pacjentów leczonych temsirolimusem. Polepszenie objawów

występowało wcześniej, a pogorszenie później wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do leczonych temsirolimusem [odpowiednio HR=2,19 (95CI 1,52;3,14) i HR=0,27 (95CI 0,18;0,41)].

Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 17. obserwowano poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L, w przeciwieństwie do ramienia temsirolimusu, gdzie do cyklu 17. odnotowywano pogorszenie jakości życia pacjentów. Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną w skali EQ-5D-VAS we wszystkich punktach czasowych, aż do cyklu 20.

6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (porównanie pośrednie)

W ramach przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutynibu vs. terapia standardowa do przeglądu włączono dwa randomizowane badania III fazy (Dreyling 2016, Hess 2009). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o wspólną referencję (temsirolimus dawkowany w postaci 175/75 mg).

Kryteria włączenia obu badań klinicznych obejmowały pacjentów z potwierdzoną diagnozą MCL (mierzalna zmiana) [REDACTED]

[REDACTED] Do obu badań kwalifikowano pacjentów wcześniej leczonych m.in. immunoterapią oraz pacjentów w stosunkowo dobrym stanie klinicznym (skala ECOG: 0-1, brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych i szpiku). W obu badaniach leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Badania Dreyling 2016 i Hess 2009 różniły się przede wszystkim liczebnością populacji w poszczególnych ramionach (141 chorych leczonych ibrutynibem w badaniu Dreyling 2016 vs. 54 chorych leczonych terapią standardową w badaniu Hess 2009). Mediana wieku w grupach wynosiła około 68 lat, a większość stanowili mężczyźni (~70%). Obie populacje stanowili pacjenci z wysokim stopniem zaawansowania choroby (stopień III i IV wg Ann Arbor dotyczył niemal 100% populacji obu badań). Wariant blastoidny MCL, wskazywany przez klinicystów jako gorzej rokujący, zdiagnozowano u nieco ponad 10% chorych w obu badaniach randomizowanych. Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 2 w badaniu Dreyling 2016 oraz 3 i 4 w badaniu Hess 2009 (odpowiednio w grupie leczonych temsirolimusem oraz terapią standardową). Czas od diagnozy do randomizacji w populacjach obu randomizowanych badań był zbliżony i wynosił ok. 4 lata.

Skuteczność

W ramach analizy skuteczności ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i przez badaczy, odsetek ogólnej (ORR) całkowitej (CR) oraz częściowej (PR) odpowiedzi na leczenie, a także przeżycie całkowite (OS).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie przewagę w skuteczności ibrutynibu w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS), zarówno dla oceny wykonanej przez niezależną komisję [HR=0,19 (95CI: 0,10; 0,36)], jak i oceny wykonanej przez badaczy [HR=0,17 (95CI: 0,10; 0,29) dla krótszego okresu obserwacji z badania Dreyling 2016 oraz HR=0,18 (95CI: 0,10; 0,30) dla analizy końcowej badania Dreyling 2016].

Ponadto, wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad terapią standardową w ramach oceny odsetka odpowiedzi na leczenie [ORR, OR=60,27 (95CI: 7,08; 513,4)] dla krótszego okresu obserwacji z badania Dreyling 2016 oraz OR=61,00 (95CI: 7,78; 478,31) dla analizy końcowej badania Dreyling 2016]. Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową przyczyniło się także do istotnego statystycznie wzrostu szansy na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie [PR, OR=51,29 (95CI: 2,83; 930,74) dla krótszego okresu obserwacji z badania Dreyling 2016 oraz OR=49,67 (95CI: 2,74; 901,59) dla analizy końcowej badania Dreyling 2016]]. Nie wykazano istotności statystycznej wyniku porównania odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie. Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, obecne w obu randomizowanych badaniach, nie pozwalały na przeprowadzenie porównania pośredniego. W badaniu Dreyling 2016 mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie ibrutynibu wynosiła 23,1 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów leczonych terapią standardową nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Wynik porównania pośredniego dotyczący analizy przeżycia całkowitego (OS) wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad terapią standardową, jednak jest nieistotny statystycznie [OS, HR=0,61 (95CI: 0,34; 1,1) dla krótszego okresu obserwacji z badania Dreyling 2016 oraz HR=0,59 (95CI: 0,34; 1,04) dla analizy końcowej badania Dreyling 2016, w porównaniu brano pod uwagę wynik fazy przedłużonej badania Hess 2009]. Autorzy badania Dreyling 2016 wskazują, że brak istotności wyniku porównania ibrutynibu z temsirolimusem może być konsekwencją faktu, że część pacjentów po progresji (39%) z ramienia temsirolimusu przeszła na leczenie ibrutynibem (w tym 30% w wyniku procedury *cross-over*, 9% poza badaniem), a ocena OS była przeprowadzona w populacji ITT.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu zestawiono w Tab. 56.

Tab. 56 Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową .

Punkt końcowy	Wynik dla mediany czasu obserwacji 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	Wynik dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję	HR 0,19 (95CI: 0,10; 0,36)	nie dotyczy
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy	HR 0,17 (95CI: 0,10; 0,29)	HR 0,18 (0,10; 0,30)
Odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)	OR 60,27 (95CI: 7,08; 513,4)	OR 61,00 (7,78; 478,31)

Punkt końcowy	Wynik dla mediany czasu obserwacji 20 mies. vs maks. czas 24 mies.	Wynik dla mediany czasu obserwacji 38,7 mies. vs maks. czas 24 mies.
Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR)	OR 15,99 (95CI: 0,67; 380,48)	OR 10,24 (0,51; 206,27)
Odsetek częściowych odpowiedzi (PR)	OR 51,29 (2,83; 930,74)	OR 49,67 (2,74; 901,59)
Przeżycie całkowite (OS) (na podstawie wyniku fazy przedłużonej badania Hess 2009)	HR 0,61 (95CI: 0,34; 1,1)	HR 0,59 (0,34; 1,04)

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa ibrutynibu przeprowadzono w oparciu o wyniki częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz częstości zdarzeń 3. i wyższego stopnia, raportowanych w obu badaniach randomizowanych.

Mediana czasu obserwacji 20 mies. z badania Dreyling 2016

Na podstawie porównania pośredniego (wyniki dla krótszego okresu obserwacji z badania Dreyling 2016) wykazano, że stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- neutropenii (OR=0,26 95CI: 0,09; 0,71),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad terapią standardową związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,39 95CI: 0,15; 1,05),
- anemii (OR=0,41 95CI: 0,16; 1,03),
- nudności (OR=0,82 95CI: 0,27; 2,46),
- obrzęków obwodowych (OR=0,84 95CI: 0,26; 2,71).

Stosowanie ibrutynibu jest związane z istotnie większą szansą wystąpienia:

- biegunki (OR=6,91 95CI: 2,11; 22,64),

natomiast część wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych wskazuje na tendencję do przewagi ibrutynibu nad terapią standardową związaną z większym ryzykiem wystąpienia:

- gorączki (OR=1,1 95CI: 0,4; 3,02),
- krwawienia z nosa (OR=2,72 95CI: 0,62; 11,93),
- kaszlu (OR=3,36 95CI: 0,97; 11,65),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=6,46 95CI: 0,31; 135,6).

Wyniki porównania pośredniego częstości zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia wskazują na tendencję do przewagi ibrutinibu nad terapią standardową związaną z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- trombocytopenii (OR=0,36 95CI: 0,13; 1,01),
- anemii (OR=0,43 95CI: 0,12; 1,46),
- neutropenii (OR=0,36 95CI: 0,11; 1,18),
- obrzęków obwodowych (OR=0,42 95CI: 0,01; 33,53),
- zapalenia jamy ustnej/zapalenia błony śluzowej (OR=0,65 95CI: 0,01; 41,15),

oraz tendencję do przewagi ibrutinibu nad terapią standardową związaną z większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń 3. i wyższego stopnia ogółem (OR=1,17 95CI: 0,35; 3,88),
- biegunki (OR=6,29 95CI: 0,25; 156,57),
- gorączki (OR=2,4 95CI: 0,06; 101,57).

W badaniu Dreyling 2016 raportowano także zdarzenia niepożądane szczególnie istotne klinicznie. Migotanie przedsionków raportowano u 4% leczonych ibrutinibem w porównaniu do 1% leczonych temsirolimusem. Poważne krwawienia wystąpiły u 10% leczonych ibrutinibem i 6% leczonych temsirolimusem. Nowe przypadki nowotworów zdiagnozowano u 4% w grupie ibrutinibu oraz u 3% w grupie temsirolimusu.

Mediana czasu obserwacji 38,7 mies. z badania Dreyling 2016

Gdy do porównania pośredniego brano wyniki analizy końcowej z badania Dreyling 2016 wykazano, że stosowanie ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- neutropenii (OR=0,25 95CI: 0,09; 0,70),

natomiast istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:

- biegunki (OR=8,46 95CI:2,47; 29,03) oraz
- kaszlu (OR=3,47 95CI:1,01; 11,93).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutinibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia.

6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutinibu w porównaniu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej (synteza jakościowa)

Z racji tego, że bendamustyna w niniejszej analizie klinicznej stanowi składową komparatora tj. terapii standardowej, a nie jest objęta badaniem Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową, wykonano oddzielny przegląd systematyczny dla tej składowej komparatora. W ramach powyższego zidentyfikowano 1 randomizowane badanie (Rummel 2016) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab w porównaniu ze schematem fludarabina i

rytuksymab, stosowanych u chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną, jako składową terapii standardowej oceniono zatem na podstawie randomizowanego badania klinicznego Dreyling 2016 (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji opisano również w publikacji Rule 2018), dotyczącego ocenianej interwencji oraz randomizowanego badania klinicznego Rummel 2016, dotyczącego bendamustyny, ściślej schematu benda-mustyna i rytuksymab (BR). W zestawieniu zaprezentowano również wyniki dla ramienia terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab, stanowiącej komparator w badaniu bendamustyny Rummel 2016, z racji tego, iż fludarabina stanowi również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, które w niniejszej analizie klinicznej umożliwiło porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu z bendamustyną (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – temsirolimus) przeprowadzono syntezę jakościową.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu ze schematem BR w analizowanej populacji ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Skuteczność

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności ibrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) u pacjentów z MCL wskazało na przewagę ibrutynibu w zakresie odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie (ORR) (w ciągu mediany 20 miesięcy obserwacji 71,9% i 77,0%, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy oraz w ciągu 38,7 miesięcy obserwacji 77,0% (ocena badaczy) vs. 70,8% dla schematu BR, w czasie 96 miesięcy obserwacji). Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) odnotowano w grupie z ibrutynibem, która wyniosła 14,6 i 15,6 miesięcy, odpowiednio w ocenie niezależnej komisji i ocenie badaczy w porównaniu do 17,6 miesięcy w grupie z terapią skojarzoną BR. Mediana przeżycia całkowitego (OS) odnotowana u pacjentów leczonych ibrutynibem wyniosła 30,3 miesięcy, podczas gdy u pacjentów leczonych BR mediana OS wyniosła 35,3 miesięcy. Zwrócić należy jednak uwagę na populację badania Dreyling 2016, którą stanowili pacjenci z wyższym stopniem zaawansowania choroby (wg Ann Arbor) tj. 81% (112 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w IV stopniu zaawansowania i 12% (17 spośród 139 pacjentów przyjmujących ibrutynib) w III stopniu zaawansowania w porównaniu do 71% (17 spośród 24 pacjentów przyjmujących schemat BR) w III stopniu zaawansowania (brak informacji w badaniu o odsetku pacjentów w IV stopniu zaawansowania, jednak odsetek ten stanowił mniejszość).

Podobne wyniki do tych uzyskanych w ramach porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową otrzymano w porównaniu jakościowym ibrutynibu z fludarabiną,

która stanowi składową terapii standardowej w badaniu umożliwiającym wspomniane porównanie pośrednie (badanie Hess 2009). W ramach zarówno ORR, PFS jak i OS wyniki wskazują na przewagę ibrutinibu względem fludarabiny w zakresie wszystkich omawianych punktów końcowych.

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ibrutinibu z terapią skojarzoną bendamustyna i rytuksymab, jako składową terapii standardowej przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57 Zestawienie wyników skuteczności ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkty końcowe		
			ORR	PFS, mediana (95%CI)	OS, mediana (95%CI)
Ibrutinib	Dreyling 2016	20,0	Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję		
			71,9% (100/139)	14,6 mies. (10,4-NR)	
	Ocena przeprowadzona przez badaczy				
	77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-NR)	NR		
	Rule 2018	38,7	77,0% (107/139)	15,6 mies. (10,6-25,1)	30,3 mies. (bd)
BR	Rummel 2016	96,0	70,8% (17/24)	17,6 mies. (7,9-30,4)	35,3 mies. (14,9-NR)
FR*			26,1% (6/23)	4,7 mies. (2,3; 11,2)	20,9 mies. (10,6-56,7)

NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*)

*fludarabina jako element terapii skojarzonej fludarabina-rytuksymab w badaniu Rummel 2016 stanowi również składową terapii standardowej w badaniu Hess 2009, umożliwiającym porównanie pośrednie ibrutinibu z terapią standardową

Bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa ibrutinibu ze schematem BR wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutinibem:

- neutropenii (16% vs. 40% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 18% dla 3. stopnia nasilenia, 11% dla 4. stopnia nasilenia),
- trombocytopenii (18% vs. 26% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 6% dla 3. stopnia nasilenia, 2% dla 4. stopnia nasilenia),
- anemii (18%/19% vs. 41% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 4% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia),
- nudności i/lub wymiotów (14% vs. 23% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 9% dla 3. stopnia nasilenia, 4% dla 4. stopnia nasilenia).

Zapalenie jamy ustnej odnotowywane były z podobną częstością w grupie z ibrutynibem i w grupie przyjmującej terapię skojarzoną BR. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie:

- zmęczenia (22%/23% vs. 10% dla 1. i 2. stopnia nasilenia, 3% dla 3. stopnia nasilenia, 1% dla 4. stopnia nasilenia),
- biegunki (29% i 33% vs. 1% dla 4. stopnia nasilenia).

Analogiczne wyniki do tych uzyskanych w ramach porównania ibrutynibu ze schematem BR otrzymano w porównaniu ibrutynibu z fludarabiną , która stanowi składową terapii standardowej w badaniu umożliwiającym w niniejszej analizie klinicznej porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową (badanie Hess 2009). Porównanie jakościowe wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem hematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. neutropenii, trombocytopenii i anemii oraz mniejsze ryzyko wystąpienia nudności/wymiotów. Stosunkowo wyższe częstości w zakresie wystąpienia zmęczenia odnotowano w grupie z ibrutynibem względem pacjentów przyjmujących FR.

7 INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA IBRUTYNIBU POCHODZĄCE ZE STRON INTERNETOWYCH URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa ibrutynibu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Produkt leczniczy Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 października 2014 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści ze stosowania produktu Imbruvica® przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. Ponadto bezpieczeństwo stosowania leku zostało uznane za dopuszczalne.³⁷

Produkt Imbruvica® jest objęty dodatkowym monitorowaniem. W ramach oceny leku EMA wymaga przedłożenia przez producenta okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania (ang. *Periodic Safety Update Report, PSUR*), zgodnie z wymogami dyrektyw unijnych. Dane o zdarzeniach niepożądanych występujących podczas stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) będą zbierane w ramach planu zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*).² W grudniu 2016 roku na stronie EMA pojawiła się informacja o występowaniu postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej prawdopodobnie z powodu przyjmowanego ibrutynibu (agencja zarekomendowała uzupełnienie ulotki produktu leczniczego o informację dotyczącą ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego)³⁸. W kolejnym roku agencja opublikowała komunikat o uzasadnionym uzupełnieniu ulotki produktu leczniczego Imbruvica o informacje dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B oraz tachyarytmii komorowej.³⁹

Lek Imbruvica® został zarejestrowany w Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) w listopadzie 2013 r. Ibrutinib we wskazaniu MCL otrzymał tzw. *accelerated approval*, tj. program przyspieszonej rejestracji, polegający na zatwierdzeniu do stosowania leku w oparciu o zastępcze punkty końcowe badań, jeśli po pierwszych wynikach można przewidzieć jego korzyści kliniczne oraz, jeśli spełnia to niezaspokojone potrzeby medyczne.^{40,41} Agencja FDA uznała ponadto, że nie jest konieczne obejmowanie leku specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS*).⁴² W oficjalnie zatwierdzonej ulotce leku wskazuje jedynie na ostrzeżenia przed możliwymi zdarzeniami niepożądanymi, w tym m.in. krwotokiem, infekcjami, cytopeniami, migotaniem przedsionków, nadciśnieniem, innym nowotworem, zespołem rozpadu guza.⁴³ W 2016 roku na stronie FDA pojawiły się komunikaty o konieczności uzupełnienia treści ulotki produktu leczniczego o informacje dotyczące ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego, niewydolności wątroby, zaburzeń widzenia oraz zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP).^{44,45} W 2017 roku FDA opublikowała komunikat dotyczący uzupełnienia treści ulotki produktu

lecniczego Imbruvica o informacje dotyczące możliwego ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności i arytmii komorowej.⁴⁶

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ibrutynibu na stronie internetowej URPL.

Zdarzenia niepożądane raportowane przez EMA (EudraVigilance)

Poniżej zostały przedstawione dane EMA, pochodzące z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te gromadzone są przy pomocy systemu EudraVigilance. Rejestrowane zgłoszenia wykorzystywane są następnie do oceny korzyści i ryzyka stosowania leków oraz monitorowania bezpieczeństwa po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podkreśla się, że zebrane informacje niekoniecznie muszą być związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, tym samym zgłoszone zdarzenia niepożądane nie powinno się uznawać jako spowodowane stosowaniem danego leku. Według danych EudraVigilance od czasu wprowadzenia na rynek ibrutynibu (rok 2014) zgłoszono 16 148 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu (Tab. 58)

Tab. 58 Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2022)⁴⁷

Zdarzenia niepożądane	Ibrutynib
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	16 148

Zdarzenia niepożądane raportowane przez WHO

Ponadto poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich. Od czasu wprowadzenia na rynek ibrutynibu (rok 2013) zgłoszono 48 677 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (15 792 rekordów; Tab. 59).

Tab. 59 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2022)⁴⁸

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Ibrutynib
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2013
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4 832
Zaburzenia serca	5 767

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Ibrutinib
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	85
Zaburzenia słuchu i błędnika	675
Zaburzenia endokrynologiczne	195
Zaburzenia wzroku/oka	2 008
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 949
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 792
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	641
Zaburzenia układu immunologicznego	865
Infekcje i infestacje	10 198
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	9 818
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	8 023
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 757
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 657
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3 238
Zaburzenia układu nerwowego	6 511
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	13
Problemy z produktem	158
Zaburzenia psychiczne	2 112
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 388
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	542
Zaburzenia układu oddechowego	6 078
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 728
Okoliczności społeczne	116
Procedury chirurgiczne i medyczne	3 928
Zaburzenia naczyniowe	3 672

8 WNIOSKI

Wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z terapią standardową wskazują na istotną przewagę ibrutynibu pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Znaczne zmniejszenie ryzyka progresji potwierdzono zarówno w wynikach oceny przeprowadzonej przez niezależną komisję, jak i oceny przeprowadzanej przez badaczy.

W porównaniu z terapią standardową wykazano również istotnie lepszą skuteczność ibrutynibu pod względem częstości odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz częstości częściowej odpowiedzi na leczenie.

Widoczny jest także wpływ ibrutynibu na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów, a uzyskane wyniki porównania ibrutynibu z terapią standardową znajdują się bardzo blisko granicy istotności statystycznej.

Porównanie jakościowe ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, wskazało na wyższą skuteczność ibrutynibu w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi. Stosunkowo niższą medianę przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz medianę przeżycia całkowitego (OS) odnotowano u pacjentów leczonych ocenianą interwencją. Porównanie jakościowe wyników ma jednak wyłącznie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Na podstawie wyników porównania pośredniego wykazano istotnie mniejszą szansę wystąpienia neutropenii oraz istotnie większą szansę wystąpienia biegunki oraz kaszlu podczas stosowania ibrutynibu. Znaczna część wyników dotyczących raportowanych częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i wyższego wykazywała tendencję do przewagi ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową, ale była nieistotna statystycznie. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa ibrutynibu z bendamustyną, stanowiącą składową terapii standardowej, wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z ibrutynibem neutropenii, trombocytopenii, anemii oraz nudności i/lub wymiotów. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z ibrutynibem w porównaniu do bendamustyny zarejestrowano w zakresie wystąpienia biegunki oraz zmęczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu potwierdzają również wyniki pochodzące z badań oceniających stosowanie leku w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Profil bezpieczeństwa oraz wyższość korzyści nad ryzykiem ibrutynibu potwierdzają również oceny leku przeprowadzane przez agencje EMA i FDA. Ponadto, amerykańska agencja FDA zakwalifikowała ibrutynib do programu przyspieszonej rejestracji, który przeznaczony jest dla terapii wykazujących korzyść kliniczną na etapie wstępnych wyników badań i dla terapii spełniających niezaspokojone potrzeby medyczne.

Ibrutynib jest lekiem o udokumentowanej, istotnej skuteczności i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Zarówno eksperci kliniczni, jak i agencje rejestracji leków, wskazują na jego istotne korzyści kliniczne.

9 ANEKS

9.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu

Tab. 60 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 235	3 047	3 527
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	3 756	4 609	5 290
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	359	403	419
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87	87	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10	10	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0	0	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0	0	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0	0	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 006	5 313	6 031
10.	"PCI 32765" [Supplementary Concept]	233	1 068	1 670
11.	PCI-32765 [tw]	251	1 087	75
12.	PCI32765 [tw]	1	70	69
13.	Ibrutinib [tw]	485	1 973	3 075
14.	Imbruvica [tw]	21	35	41
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	550	2 115	3 084
16.	#9 AND #15	126	348	465
17.	#16 AND (((("2016/04/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2016/04/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	223	x
18.	#16 AND (((("2020/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/06/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])))	x	x	120

Tab. 61 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie EMBASE na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	8 744	12 361	14 799
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	8 117	11 290	13 459
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	519	613	658
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	96	98	98
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10	10	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0	0	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0	0	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0	0	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8 906	12 528	14 971
10.	'PCI 32765'/syn	1 820	6 676	10 270
11.	PCI-32765/exp	1 713	6 348	9 756
12.	PCI32765/exp	1 713	6 348	9 756
13.	Ibrutinib/syn	1 820	6 676	10 270
14.	Ibrutinib/exp	1 713	6 348	9 756
15.	Imbruvica/exp	1 713	6 348	9 756
16.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 820	6 676	10 270
17.	#9 AND #16	490	1 356	2 000
18.	#9 AND #16 AND [embase]/lim	479	1 333	1 965
19.	#9 AND #16 AND [embase]/lim AND [1-4-2016]/sd	x	868	x
20.	#9 AND #16 AND [embase]/lim AND [1-6-2020]/sd	x	x	655

Tab. 62 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie Cochrane na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	52	134	156
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	197	605	694
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	44	100	107
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0	1	1
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	0	1	1
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0	0	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0	0	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16	16	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	217	632	721
10.	PCI 32765:ti,ab,kw	2	29	29
11.	PCI32765:ti,ab,kw	0	0	0
12.	Ibrutinib:ti,ab,kw	28	470	669
13.	Imbruvica:ti,ab,kw	4	23	27
14.	#10 OR #11 OR #12 OR #13	29	474	673
15.	#9 AND #14	5	84	107
16.	#15 in Cochrane Reviews	0	x	x
17.	#15 in Other Reviews	0	x	x
18.	#15in Clinical Trials	5	x	x
19.	#15 in Methods Studies	0	x	x
20.	#15in Technology Assessments	0	x	x
21.	#15 in Economic Evaluations	0	x	x
22.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	x	80	x
23.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Cochrane Reviews	x	0	x
24.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Cochrane Protocols	x	0	x
25.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Trials	x	80	x
26.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Editorials	x	0	x
27.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Special collections	x	0	x
28.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Clinical Answers	x	0	x
29.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Other Reviews	x	0	x
30.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present	x	x	23
31.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Cochrane Reviews	x	x	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
32.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Cochrane Protocols	x	x	0
33.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Trials	x	x	23
34.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Editorials	x	x	0
35.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Special collections	x	x	0
36.	#9 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Clinical Answers	x	x	0

9.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla komparatora)

Tab. 63 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	2 236	3 047	3 527
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	3 763	4 609	5 290
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	359	403	419
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87	87	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10	10	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0	0	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0	0	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0	0	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4 013	5 313	6 031
10.	("second line" OR second-line OR "2 nd line" OR (second AND line)) OR ("third line" OR "third-line" OR "3 rd line") OR (refractory OR recurrent OR resistant OR rescue OR salvage OR failed OR failure) OR (pre-treated OR pre-treated OR "previously treated" OR "prior treatment" OR "late stage") OR (refractor* OR relaps* OR recurrence) OR "Recurrence"[Mesh]	1 961 816	3 214 175	3 872 927

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
11.	#9 AND #10	1 202	1 826	2 192
12.	#9 AND #10 Filters: Humans	1 069	1 578	1 921
13.	#12 AND (((("2016/04/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2016/04/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))) Filters: Humans	x	359	x
14.	#12 AND (((("2020/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) OR ("2020/06/01"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]))) Filters: Humans	x	x	245

Tab. 64 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja II
1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	8 754	12 361	14 799
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	8 127	11 290	13 459
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	519	613	658
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	96	98	98
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10	10	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0	0	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0	0	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0	0	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8 916	12 528	14 971
10.	'second line'/exp	24 879	40 591	48 719
11.	'second-line'/exp	24 879	40 591	48 725
12.	'2 nd line'/exp	1 776	3 297	3 929
13.	'second'/exp	1 088 343	1 460 966	1 669 719
14.	'line'/exp	966 967	71	75
15.	#13 AND #14	75 304	2	2
16.	'third line'/exp	4 534	7 918	9 874
17.	'third-line'/exp	4 534	7 918	9 876
18.	'3 rd line'/exp	774	1 451	1 782
19.	'refractory'/exp	145 580	210 397	249 248
20.	'recurrent'/exp	404 672	544 811	619 431

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja	Aktualizacja II
21.	'resistant'/exp	438 238	591 882	671 642
22.	'rescue'/exp	6 303	7 673	8 661
23.	'salvage'/exp	54 790	75 695	86 680
24.	'failed'/exp	290 099	365 384	399 421
25.	'failure'/exp	1 102 349	285	286
26.	'pretreated'/exp	64 067	78 200	102 300
27.	'pre-treated'/exp	11 767	16 861	19 429
28.	'previously treated'/exp	19 800	28 977	33 399
29.	'prior treatment'/exp	8 180	11 746	13 690
30.	'late stage'/exp	20 408	30 325	35 954
31.	refractor*/exp	150 671	217 045	256 723
32.	relaps*/exp	230 199	357 251	411 716
33.	'recurrence'/exp	140 905	180 024	201 549
34.	'recurrence'/syn	504 628	722 857	844 224
35.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	2 763 439	3 691 061	4 198 302
36.	#9 AND #35	3 580	5 272	6 596
37.	#36 AND [embase]/lim	3 469	5 110	6 411
38.	#37 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	2 894	4 337	5 576
39.	#38 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	2 859	4 296	5 530
40.	#39 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	1 665	2 310	2 717
41.	#39 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [1-4-2016]/sd	x	657	x
42.	#39 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND [1-6-2020]/sd	x	x	464

Tab. 65 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	52	134	156
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	197	605	694

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	44	100	107
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	0	1	1
5.	(Mantle-Zone Lymphomas) :ti,ab,kw	0	1	1
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0	0	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0	0	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16	16	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	217	632	721
10.	(second line):ti,ab,kw	3 197	8 225	9 949
11.	(second-line):ti,ab,kw	2 043	5 021	5 937
12.	(2 nd line):ti,ab,kw	218	1 039	1 278
13.	(second):ti,ab,kw	47 906	91 292	106 058
14.	(line):ti,ab,kw	17 449	41 737	50 699
15.	#13 AND #14	3 197	8 225	9 949
16.	(third line):ti,ab,kw	785	2 292	2 881
17.	(third-line):ti,ab,kw	275	756	926
18.	(3 rd line):ti,ab,kw	118	516	665
19.	(refractory):ti,ab,kw	7 176	17 177	20 043
20.	(recurrent):ti,ab,kw	15 255	31 470	35 909
21.	(resistant):ti,ab,kw	11 084	21 412	24 390
22.	(rescue):ti,ab,kw	6 146	13 733	16 575
23.	(salvage):ti,ab,kw	2 010	3 956	4 548
24.	(failed):ti,ab,kw	13 435	22 373	24 915
25.	(failure):ti,ab,kw	49 095	92 752	106 565
26.	(pretreated):ti,ab,kw	1 928	4 047	4 536
27.	(pre-treated):ti,ab,kw	326	879	1 009
28.	(previously treated):ti,ab,kw	7 181	15 164	17 540
29.	(prior treatment):ti,ab,kw	19 225	57 204	67 991
30.	(late stage):ti,ab,kw	1 343	2 886	3 412
31.	(refractor*):ti,ab,kw	7 355	17 472	20 373
32.	(relaps*):ti,ab,kw	18 100	38 607	43 388
33.	(recurrence):ti,ab,kw	26 759	46 492	54 215
34.	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11 053	11 908	12 761
35.	#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	144 890	285 693	328 538

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik	Aktualizacja I	Aktualizacja II
36.	#9 AND #35	120	439	504
37.	#37 in Cochrane Reviews	2	x	x
38.	#37 in Other Reviews	1	x	x
39.	#37 in Clinical Trials	115	x	x
40.	#37 in Methods Studies	0	x	x
41.	#37 in Technology Assessments	2	x	x
42.	#37 in Economic Evaluations	0	x	x
43.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present	x	330	x
44.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Cochrane Reviews	x	0	x
45.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Cochrane Protocols	x	0	x
46.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Trials	x	330	x
47.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Editorials	x	0	x
48.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Special collections	x	0	x
49.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Clinical Answers	x	0	x
50.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present in Other Reviews	x	0	x
51.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present	x	x	66
52.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Cochrane Reviews	x	x	0
53.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Cochrane Protocols	x	x	0
54.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Trials	x	x	66
55.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Editorials	x	x	0
56.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Special collections	x	x	0
57.	#9 AND #35 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present in Clinical Answers	x	x	0

9.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny w II linii leczenia we wskazaniu MCL (wyszukiwanie dla składowej komparatora)

Tab. 66 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanej od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 17.05.2022 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell" [MeSH]	3 527
2.	"Mantle-Cell Lymphoma" [tw]	5 290
3.	"Mantle-Cell Lymphomas" [tw]	419
4.	"Mantle-Zone Lymphoma" [tw]	87
5.	"Mantle-Zone Lymphomas" [tw]	10
6.	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma" [tw]	0
7.	"Centrocytic Small-Cell Lymphomas" [tw]	0
8.	"Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6 031
10.	bendamustine [tw]	1 608
11.	bendamustin [tw]	38
12.	cytostasan [tw]	24
13.	cytostasane [tw]	3
14.	zimet 3393 [tw]	4
15.	cimet [tw]	3
16.	ribomustin [tw]	6
17.	treanda [tw]	15
18.	bendamustine hydrochloride [tw]	992
19.	IMET 3393 [tw]	6
20.	treakisym [tw]	0
21.	levact [tw]	3
22.	SDX-105 [tw]	3
23.	4-[5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl]butanoic acid [tw]	0
24.	4 [5 [bis(2-chloroethyl)amino] 1 methylbenzimidazol 2 yl]butanoic acid [tw]	0
25.	5 [bis(2 chloroethyl)amino] 1 methyl 2 benzimidazolebutyric acid [tw]	1
26.	5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-2-benzimidazolebutyric acid [tw]	1
27.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR	1 644

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	
28.	#9 AND #29	220
29.	#9 AND #29 Filters: Humans	192

Tab. 67 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą, stosowanej od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 17.05.2022 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Lymphoma, Mantle-Cell'/syn	14 799
2.	'Mantle-Cell Lymphoma'/exp	13 459
3.	'Mantle-Cell Lymphomas'/exp	658
4.	'Mantle-Zone Lymphoma'/exp	98
5.	'Mantle-Zone Lymphomas'/exp	10
6.	'Centrocytic Small-Cell Lymphoma'/exp	0
7.	'Centrocytic Small-Cell Lymphomas'/exp	0
8.	'Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated'/exp	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	14 971
10.	bendamustine'/syn	8 358
11.	bendamustine'/exp	8 358
12.	bendamustin'/exp	8 358
13.	cytostasan'/exp	8 358
14.	cytostasane'/exp	8 358
15.	zimet 3393'/exp	8 358
16.	cimet'/exp	32 746
17.	ribomustin'/exp	8 358
18.	treanda'/exp	8 358
19.	bendamustine hydrochloride'/exp	8 358
20.	IMET 3393'/exp	8 358
21.	treakisym'/exp	8 358
22.	levact'/exp	8 358
23.	SDX-105'/exp	8 358
24.	4-[5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl]butanoic acid'/exp	0
25.	4 [5 [bis(2-chloroethyl)amino] 1 methylbenzimidazol 2 yl]butanoic acid'/exp	0
26.	5 [bis(2 chloroethyl)amino] 1 methyl 2 benzimidazolebutyric acid'/exp	8 358
27.	5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-2-benzimidazolebutyric acid'/exp	8 358
28.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	41 586

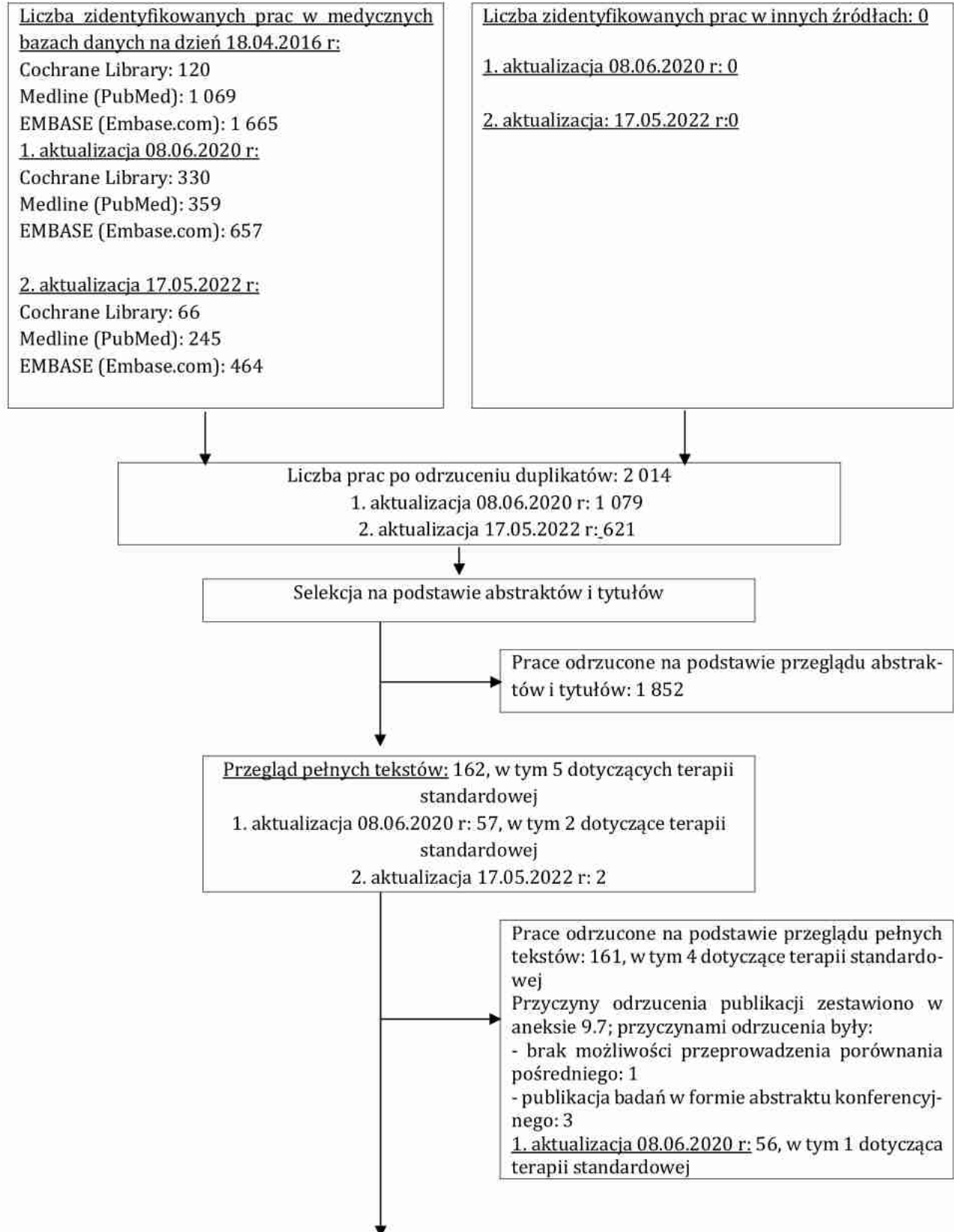
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
29.	#9 AND #28	1 441
30.	#29 AND [embase]/lim	1 415
31.	#30 AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim	1 203
32.	#31 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [polish]/lim)	1 194
33.	#32 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)	716

Tab. 68 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanej od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 17.05.2022 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	156
2.	(Mantle-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	694
3.	(Mantle-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	107
4.	(Mantle-Zone Lymphoma):ti,ab,kw	1
5.	(Mantle-Zone Lymphomas):ti,ab,kw	1
6.	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw	0
7.	(Centrocytic Small-Cell Lymphomas):ti,ab,kw	0
8.	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw	16
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	721
10.	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	140
11.	(bendamustine):ti,ab,kw	800
12.	(bendamustin):ti,ab,kw	24
13.	(cytostasan):ti,ab,kw	3
14.	(cytostasane):ti,ab,kw	0
15.	(zimet 3393):ti,ab,kw	0
16.	(cimet):ti,ab,kw	2
17.	(ribomustin):ti,ab,kw	20
18.	(treanda):ti,ab,kw	4
19.	(bendamustine hydrochloride):ti,ab,kw	188
20.	(IMET 3393):ti,ab,kw	0
21.	(treakisym):ti,ab,kw	0
22.	(levact):ti,ab,kw	27
23.	(SDX-105):ti,ab,kw	0
24.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	819
25.	#9 AND #24	123
26.	#30 in Cochrane Reviews	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
27.	#30 in Other Reviews	0
28.	#30 in Clinical Trials	122
29.	#30 in Methods Studies	0
30.	#30 in Technology Assessments	0
31.	#30 in Economic Evaluations	0

9.4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce stosowanych od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA¹⁸)



Przyczyny odrzucenia publikacji (szczegóły w aneksie 9.7):

Inne: 1

2. aktualizacja 17.05.2022 r: 2

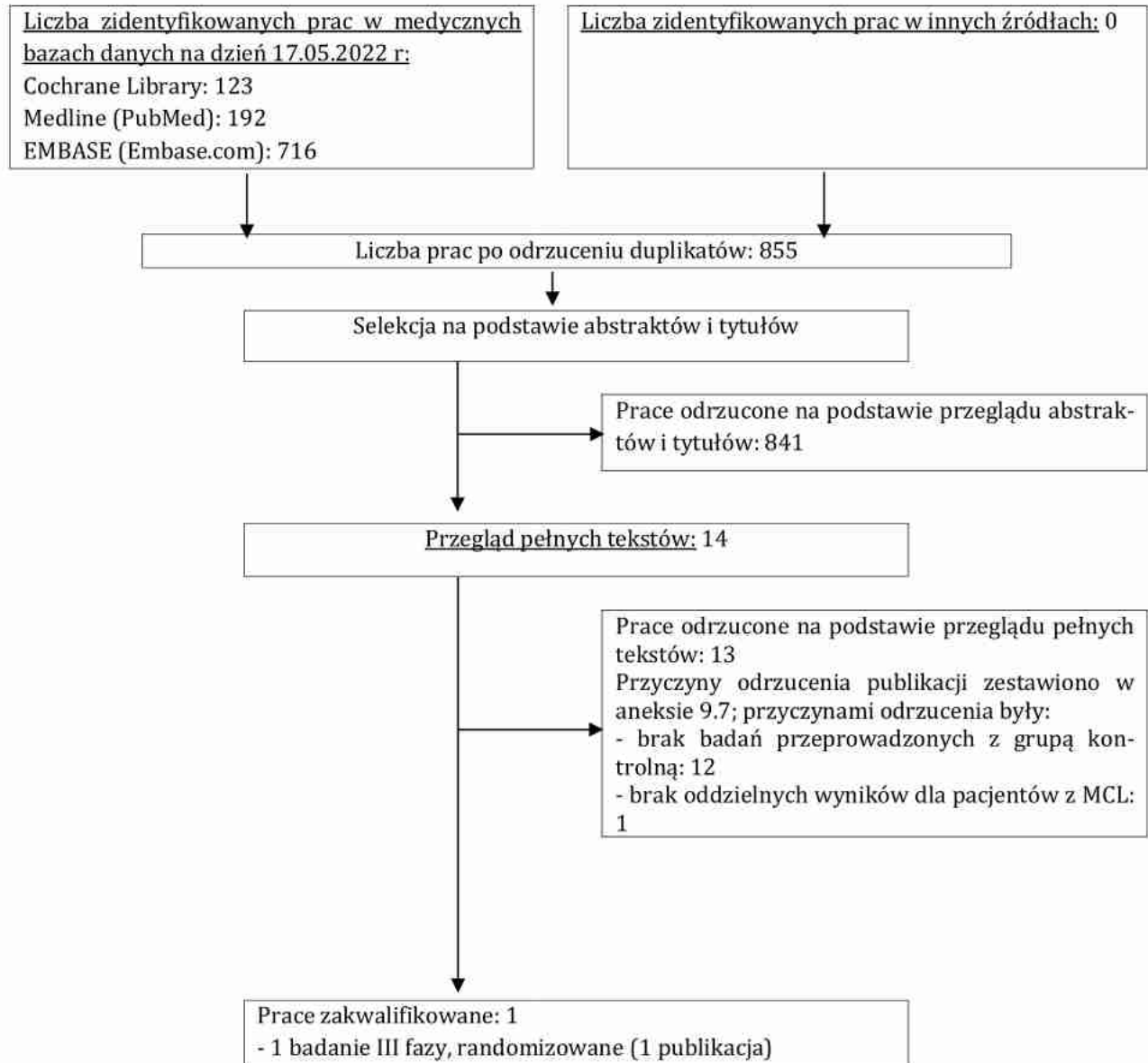
Przyczyny odrzucenia publikacji (szczegóły w aneksie 9.7):

- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego: 2

Prace zakwalifikowane:

- 1 badanie III fazy, randomizowane (2 publikacje)

9.5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bendamustyny (składowej komparatora) stosowanej od II linii leczenia we wskazaniu MCL (diagram PRISMA)



9.6 Lista badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Badania kliniczne dla ibrutinibu		
Dreyling 2016	Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2016;387:770-778.	IIA wg AOTMiT
Hess 2017	<i>Publikacja do badania Dreyling 2016:</i> Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2017 Dec;58(12):2824-2832.	IIA wg AOTMiT
Rule 2018	<i>Publikacja do badania Dreyling 2016:</i> Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. <i>Leukemia</i> . 2018 Aug;32(8):1799-1803.	IIA wg AOTMiT
NCT01646021	<i>Raport z clinicaltrials.gov do badania Dreyling 2016</i> https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646021 [dostęp: 07.07.2020]	x
EUCTR2012-000601-74-ES 2012	<i>Raport z EU Clinical Trials Register do badania Dreyling 2016</i> https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000601-74/results [dostęp: 07.07.2020]	x
EMA/CHMP/64 5137/2014	<i>Raport EMA oceniający lek Imbruvica</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 07.07.2020]	x
EMA/623036/2 016	<i>Raport EMA oceniający lek Imbruvica</i> https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 07.07.2020]	x
NICE/Imbruvica/August 2016	<i>Raport NICE oceniający lek Imbruvica</i> https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers [dostęp: 07.07.2020]	x
NICE/Imbruvica/December 2017	<i>Raport NICE oceniający lek Imbruvica</i> https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers-5 [dostęp: 07.07.2020]	x
CADTH 2016	<i>Raport CADTH oceniający lek Imbruvica</i> https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_cgr.pdf [dostęp: 07.07.2020]	x
Wang 2013	Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Aug 8 ;369(6) :507-16.	IID wg AOTMiT
Wang 2015	<i>Wyniki fazy przedłużonej badania Wang 2013:</i> Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. <i>Blood</i> . 2015 Aug 6;126(6):739-45.	IID wg AOTMiT

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
NCT01236391	Raport z clinicaltrials.gov do badania Wang 2013 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01236391 [dostęp: 07.07.2020]	x
Maruyama 2016	Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. <i>Cancer Sci.</i> 2016 Dec;107(12):1785-1790.	IID wg AOTMiT
NCT02169180	Raport z clinicaltrials.gov do badania Maruyama 2016 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02169180 [dostęp: 07.07.2020]	x
PCI-32765MCL2001	<i>Clinical Study Report do badania SPARK^o</i> Clinical Study Report PCI-32765MCL2001	IID wg AOTMiT
NCT01599949	Raport z clinicaltrials.gov do badania SPARK https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599949 [dostęp: 07.07.2020]	x
2012-000711-88	Raport z <i>EU Clinical Trials Register</i> do badania SPARK https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000711-88/results#endPointsSection [dostęp: 07.07.2020]	x
Badania efektywności rzeczywistej dla ibrutinibu		
Broccoli 2018	Broccoli A, Casadei B, Morigi A, et al. Italian real life experience with ibrutinib: results of a large observational study on 77 relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>Oncotarget.</i> 2018 May 4;9(34):23443-23450.	IVA wg AOTMiT
Cencini 2021	Cencini E, Mecacci B, Morelli F et al. Ibrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (regional Tuscany lymphoma network). <i>Am J Blood Res</i> 2021;11(4):373-83.	IVA wg AOTMiT
Epperla 2017	Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. <i>Hematol Oncol.</i> 2017 Dec;35(4):528-535.	IVA wg AOTMiT
Jeon 2019	Jeon Y-W, Yoon S, Min GJ, et al. Clinical outcomes for ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma in real-world experience. <i>Cancer Med.</i> 2019 Nov;8(16):6860-6870.	IVA wg AOTMiT
McCulloch 2021	McCulloch R, Lewis D, Crosbie N et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. <i>British Journal of Haematology</i> , 2021, 193,290-8	IVA wg AOTMiT
Sancho 2022	Sancho JM, Marin-Niebla A, Fernández S et al. IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. <i>International Journal of Hematology</i> 2022; https://doi.org/10.1007/s12185-022-03367-z .	IVA wg AOTMiT
Sharman 2021	Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky D. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study. <i>British Journal of Haematology</i> , 2021, 192, 737-746.	IVA wg AOTMiT

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Smith 2018	Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Br J Haematol. 2018 Apr;181(2):215-228.	IVA wg AOTMiT
Tucker 2020	Tucker D, Morley N, MacLean P, et al. The 5-year follow-up of a real-world observational study of patients in the United Kingdom and Ireland receiving ibrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2020 May 23. doi: 10.1111/bjh.16739.	IVA wg AOTMiT
Visco 2021	Visco C, Di Rocco A, Evangelista A et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia (2021) 35:787-95.	IVA wg AOTMiT
Zhang 2022	Zhang Y, Liu P, Cai J et al. Ibrutinib as monotherapy versus combination therapy in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter study. Cancer Medicine 2022;00:1-12.	IVA wg AOTMiT
Badania dla komparatora tj. terapii standardowej		
Hess 2009	Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Journal of clinical oncology 2009;27:3822-3829.	IIA wg AOTMiT
EUCTR2004-001430-16-DE	Raport z EU Clinical Trials Register do badania Hess 2009 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001430-16/results [dostęp: 07.07.2020]	x
Badania dla składowej komparatora tj. bendamustyny**		
Rummel 2016	Rummel M, Kaiser U, Balsler Ch et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 2016 ;17(1):57-66.	IIA wg AOTMiT

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3

**w związku z tym, że pierwsze i kolejne (aktualizowane) przeszukiwanie baz danych pod kątem badań dotyczyło wskazania refundacyjnego zawężonego względem wskazania rejestracyjnego, tj. obejmowało pacjentów, którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania, a w niniejszej analizie brak jest ograniczeń do konkretnego leku, który miałby być przyjmowany w I linii leczenia, w ramach aktualizacji analizy wykonano przegląd systematyczny również dla bendamustyny
a) Brak pełnotekstowej publikacji do badania SPARK, jednak ze względu na ujęcie tego badania w raporcie EMA o wysokiej wiarygodności, z procesu rejestracyjnego, zdecydowano o jego włączeniu do analizy klinicznej.

9.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Badania dla ibrutinibu		
Maddocks 2015	Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:242-248.	brak zgodności z celem raportu

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Mancebo 2014	Mancebo SE, Smith JR, Intlekofer AM, et al. Treatment Response of Cutaneous Mantle Cell Lymphoma to Ibrutinib and Radiotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014.	badanie typu opis przypadku
Jurczak 2013	Jurczak W, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma - Results of an international, multicenter, phase 2 study of Ibrutinib (PCI-32765) - EHA Encore. Acta Haematologica Polonica 2013;44:314-318	publikacja do badania Wang 2013, brak wyników innych niż w publikacji głównej do badania
Wang 2013b	Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Updated interim results of an international, multicentre, phase 2 study of ibrutinib (PCI-32765) in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Hematological Oncology 2013;31 SUPPL. 1:194.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Advani 2013	Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88-94.	brak zgodności z celem raportu
Cheah 2015	Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Ann Oncol 2015;26:1175-1179.	brak zgodności z celem raportu
Dreyling 2015	Dreyling M, Wang ML, Rule S et al. Long-term safety and efficacy of single-agent Ibrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Updated results of an international, multicenter, open-label phase 2 study. Oncology Research and Treatment 2015;38 SUPPL. 5:18-19.	abstrakt do badania z publikacji Wang 2015
Hess 2015	Hess G, Rule S, Jurczak W et al. Lymphoma symptoms: Data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma (MCL) treated with ibrutinib vs. temsirolimus. Blood 2015;126:1542.	abstrakt do badania z publikacji Dreyling 2016
Hou 2015	Hou Z, Belum VR, Palomba ML, Loic Y, Sibaud V, Lacouture ME. Systematic review of rash in cancer patients receiving ibrutinib and idelalisib. Journal of Clinical Oncology 2015;33.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Iberri 2015	Iberri DJ, Kwong B, Stevens L et al. Ibrutinib-associated rash: Single-center experience of clinicopathologic features and management. Blood 2015;126:4860.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Khouri 2015	Khouri IF, Jabbour E, Saliba RM et al. Ibrutinib in patients (PTS) with mantle cell lymphoma (MCL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with relapsed disease post allogeneic stem cell transplantation (alloSCT). Blood 2015;126:4345.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Lee 2015	Lee HJ, Kim P, Badillo M, Romaguera J, Wang M. Atrial fibrillation in ibrutinib treated relapsed mantle cell lymphoma, clinical and laboratory analysis of risk factors. Hematological Oncology 2015;33 SUPPL. 1:208.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Martin 2015	Martin P, Maddocks K, Leonard J et al. Poor overall survival of patients with ibrutinib-resistant mantle cell lymphoma. Hematological Oncology 2015;33 SUPPL. 1:207.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Martin 2016	Martin P, Maddocks K, Leonard JP et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. <i>Blood</i> 2016;127:1559-1563.	populacja mieszana obejmująca pacjentów uprzednio nieleczonych (przed zastosowaniem ibrutynibu) oraz leczonych, w tym 83% pacjentów z badania leczonych w ramach badań klinicznych
Romisher 2015	Romisher A, Carver J, Schuster SJ et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition is associated with manageable cardiac toxicity. <i>Blood</i> 2015;126:4529.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Rule 2015a	Rule S, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib vs temsirolimus: Results from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma (MCL). <i>Blood</i> 2015;126:469.	abstrakt do badania z publikacji <i>Dreyling 2016</i>
Rule 2015b	Rule S, Goy A, Martin P et al. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma (MCL): Evaluating the correlation between patient-reported outcomes and durability of response in a phase 2 study. <i>Value in Health</i> 2015;18:A300-A301.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Rule 2015c	Rule S, Goy A, Martin P et al. Single-agent ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma (MCL): Evaluating the link between durable response and quality of life (QoL) in the SPARK study. <i>British Journal of Haematology</i> 2015;169 SUPPL. 1:59.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Tobinai 2016	Tobinai K, Ogura M, Ishizawa K et al. Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies. <i>International Journal of Hematology</i> 2016;103:86-94.	brak zgodności z celem raportu
1. aktualizacja:		
Agarwal 2017	Agarwal MB, Bhurani D, Shah C, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Indian Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle Cell Lymphoma: Cases from a Named Patient Program. <i>Indian J Med Paediatr Oncol.</i> 2017 Oct-Dec;38(4):508-515.	Metodyka: opis pojedynczych przypadków (2 pacjentów z MCL)
Brown 2017	Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. <i>Haematologica.</i> 2017 Oct;102(10):1796-1805.	Metodyka: publikacja obejmująca łączne dane z kilku badań dotyczących populacji pacjentów z MCL oraz CLL
Brown 2019	Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. <i>British Journal of Haematology.</i> 2019;184:558-569.	Metodyka: publikacja obejmująca łączne dane z kilku badań dotyczących populacji pacjentów z MCL oraz CLL
Castelli 2019	Castelli R, Schiavon R, Preti C, et al. Ibrutinib related bleeding complications in elderly patients with B cell malignancies. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis.</i> 2019;48:694-696.	Inne: publikacja w formie listu do redakcji

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Critchlow 2016	Critchlow S, Lee D, Latour A, et al. Modelling the effectiveness of ibrutinib versus rituximab-based chemotherapy regimens in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>Value in Health</i> . 2016;19:A733	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Dhuliawala 2020	Dhuliawala S, Painter JT. PCV44 Risk of cardiac events in ibrutinib-treated patients with lymphoid malignancies. <i>Value in Health</i> . 2020;23:S98	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
EUCTR2017-000129-12-HU 2017	Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU . 2017	Inne: raport dot. metodyki do badania, brak wyników
Fürstenau 2020	Fürstenau M, Simon F, Cornely OA, et al. Invasive Aspergillosis in Patients Treated with Ibrutinib. <i>HemaSphere</i> . 2020;4.	Populacja: populacja pacjentów z różnymi chorobami, w tym 1 pacjent z MCL (brak wyników dla MCL)
Iberri 2018	Iberri DJ, Kwong BY, Stevens LA, et al. Ibrutinib-associated rash: a single-centre experience of clinicopathological features and management. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;180:164-166.	Inne: opis pojedynczych przypadków wystąpienia wysypki po zastosowaniu IBR (1 pacjent z MCL)
Lee 2016	Lee HJ, Chihara D, Wang M, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2016 Dec;57(12):2914-2916.	Inne: publikacja w formie listu do redakcji, dotyczy IBR stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem
Lenz 2016	Lenz G, Balasubramanian S, Goldberg J, et al. Sequence variants in patients with primary and acquired resistance to ibrutinib in the phase 3 MCL3001 (RAY) trial. <i>Haematologica</i> . Conference: 21 st congress of the 161 European hematology association. Denmark. 2016;101:155	Inne: abstrakt do badania z publikacji Dreyling 2016
Leong 2016	Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: A systematic review and meta-analysis. <i>Blood</i> . 2016;128:138-140.	Inne: publikacja w formie listu do redakcji
Maruyama 2019	Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Final analysis of a phase II study of ibrutinib in Japanese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>J Clin Exp Hematop</i> . 2019;59(2):98-100.	Inne: publikacja w formie listu do redakcji do badania z publikacji Maruyama 2016
Miu 2020	Miu K, Challagulla S, Arthur D, et al. PCN300 Systematic literature review of patient-reported outcome measures used in mantle cell lymphoma. <i>Value in Health</i> . 2020;23:S76.	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Mock 2018	Mock J, Kunk PR, Palkimas S, et al. Risk of Major Bleeding with Ibrutinib. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2018;18:755-761.	Populacja: populacja pacjentów z różnymi chorobami, w tym MCL (brak wyników dla MCL)

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Mulligan 2016	Mulligan SP, Ward CM, Whalley D, et al. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. <i>British Journal of Haematology</i> . 2016;175:359-364.	Metodyka: praca pogładowa
Murthy 2017	Murthy V, Weaving S, Paneesha S, et al. Imbruvica (ibrutinib) patient support programme for chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma. <i>Br J Nurs</i> . 2017 May 25;26(10):S20-S25.	Metodyka: opis pojedynczego przypadku
NA 2018	Lee J, Zhang LL, Wu W, et al. Activation of MYC, a bona fide client of HSP90, contributes to intrinsic ibrutinib resistance in mantle cell lymphoma. <i>Blood Adv</i> . 2018;2(16):2039-2051.	Inne: errata do publikacji Lee 2018, nie włączonej do analizy klinicznej
NCT02735876 2016	A Study of Acabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02735876 . 2016	Inne: raport dot. metodyki do badania, brak wyników
NCT03112174 2017	Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO) https://clinicaltrials.gov/show/NCT03112174 . 2017	Inne: raport dot. metodyki do badania, brak wyników
O'Brien 2018	O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2018 Oct;18(10):648-657.e15.	Metodyka: publikacja obejmująca łączne dane z kilku badań dotyczących populacji pacjentów z MCL oraz CLL/SLL
Rogers 2019	Rogers KA, Mousa L, Zhao Q, et al. Incidence of opportunistic infections during ibrutinib treatment for B-cell malignancies. <i>Leukemia</i> . 2019;33:2527-2530.	Inne: publikacja w formie listu do redakcji
Rule 2017a	Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib vs temsirolimus: three-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label ray study. <i>Hematological oncology</i> . 2017;35:143-144.	Inne: abstrakt do badania z publikacji Dreyling 2016
Rule 2017b	Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib vs temsirolimus: three-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label ray study. <i>Indian journal of hematology & blood transfusion</i> . 2017;33:S11.	Inne: abstrakt do badania z publikacji Dreyling 2016
Rule 2017c	Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Median 3.5-Year Follow-up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis. <i>Blood</i> . 2017;130.	Inne: abstrakt do badania z publikacji Rule 2017
Rule 2016	Rule S, Dreyling M, Hess G, et al. Overall survival outcomes in patients with mantle-cell lymphoma (MCL) treated with ibrutinib in a pooled analysis of 370 patients from 3 international open-label studies. <i>Haematologica</i> . 2016;101:155.	Inne: abstrakt do badania z publikacji Rule 2017

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Rule 2019	Rule S, Dreyling MH, Goy A, et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: A pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) with up to 7.5 years of extended follow-up. <i>Blood</i> . 2019;134.	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Shaikh 2019	Shaikh H, Khattab A, Faisal MS, et al. Case series of unique adverse events related to the use of ibrutinib in patients with B-cell malignancies-A single institution experience and a review of literature. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2019 Jul;25(5):1265-1270.	Metodyka: opis pojedynczych przypadków (2 pacjentów z MCL)
Shrikhande 2020	Shrikhande M, Dhuliawala S, Painter JT. PCN201 Risk of pneumonia associated with ibrutinib in patients with lymphoid malignancies. <i>Value in Health</i> . 2020;23:S57-S58.	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Styskel 2019	Styskel BA, Lopez-Mattei J, Jimenez CA, et al. Ibrutinib-associated Serositis in Mantle Cell Lymphoma. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2019 Jun 15;199(12):e43-e44.	Metodyka: opis pojedynczego przypadku
Tappenden 2019	Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, et al. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019 Mar;37(3):333-343.	Inne: ocena złożonej dokumentacji do NICE, brak innych wyników niż w publikacjach głównych do badań
Telford 2019	Telford C, Kabadi S, Abhyankar S, et al. PCN33 Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of acalabrutinib versus ibrutinib in the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. <i>Value in Health</i> . 2019;22:S62.	Inne: publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Tobinai 2019	Tobinai K, Uchida T, Fukuhara N, et al. Ibrutinib in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: final analysis of phase I study. <i>Int J Hematol</i> . 2019 Mar;109(3):366-368.	Populacja: populacja pacjentów z różnymi chorobami, w tym MCL (brak wyników dla MCL)
Tucker 2017	Tucker DL, Naylor G, Kruger A, et al. Ibrutinib is a safe and effective therapy for systemic mantle cell lymphoma with central nervous system involvement – a multi-centre case series from the United Kingdom. <i>Br J Haematol</i> . 2017 Jul;178(2):327-329.	Metodyka: opis pojedynczych przypadków (IBR w monoterapii stosowany u 1 pacjenta)
2. aktualizacja		
Dmitrieva 2020	Dmitrieva EA, Nikitin EA, Ignatova AA et al. Platelet function and bleeding in chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma patients on ibrutinib. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> 2020;8:2672-84.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla pacjentów w II linii leczenia)
Ghosh 2021	Ghosh N, Emond B, Lafeuille M-H et al. Treatment Patterns Among Patients With Mantle Cell Lymphoma and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs Among Relapsed/Refractory Patients Treated With Ibrutinib or Chemoimmunotherapy: A Real-world Retrospective Study. <i>Clinical Therapeutics</i> 2021;43(8):1285-99.	Nieadekwatne punkty końcowe

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Göçer 2020	Göçer M, Kurtoğlu E. Safety and efficacy analysis of ibrutinib in 32 patients with CLL and various B-cell lymphomas: real-world data from a single-center study in Turkey. <i>Blood Res</i> 2020;55(4):206-12.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z MCL
Goyal 2021	Goyal RK, Jain P, Nagar SP et al. Real-world evidence on survival, adverse events, and health care burden in Medicare patients with mantle cell lymphoma. <i>LEUKEMIA & LYMPHOMA</i> 2021;62(6):1325-34.	Nieadekwatna populacja (I linia leczenia)
Holowka 2021	Holowska T, Cheung H, Malinis M et al. Incidence and associated risk factors for invasive fungal infections and other serious infections in patients on ibrutinib. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> 2021;27:1700-5.	Nieadekwatna populacja (I linia leczenia)
McCulloh 2019	McCulloh R, Rule S, Eyre TA et al. Ibrutinib at First Relapse for Mantle Cell Lymphoma: A United Kingdom Real World Analysis of Outcomes in 169 Patients. <i>Blood</i> 2019;134 (Supplement_1): 3993.	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Pileri 2020	Pileri A, Guglielmo A, Agostinelli C et al. Cutaneous adverse-events in patients treated with Ibrutinib. <i>Dermatologic Therapy</i> 2020;e14190.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla pacjentów w II linii leczenia)
Rule 2019	Rule S, Dreyling MH, Goy A et al. Long-Term Outcomes with Ibrutinib Versus the Prior Regimen: A Pooled Analysis in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) with up to 7.5 Years of Extended Follow-up. <i>Blood</i> 2019;134 (Supplement_1): 1538.	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Shaikh 2018	Shaikh H, Khattab A, Faisal MS et al. Case series of unique adverse events related to the use of ibrutinib in patients with B-cell malignancies—A single institution experience and a review of literature. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 2018; 25(5):1265-1270.	Opis pojedynczych przypadków, artykuł przeglądowy
Tucker 2020	Tucker D, Morley N, Vandenburghe E et al. Five years on: a real-world observational study of patients receiving ibrutinib for relapsed/ refractory MCL from the UK and Ireland. <i>British Journal of Haematology</i> 2020; 189,(Suppl. 1), 4-294.	Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Wang 2020	Wang Y-H, Yu S-C, Ko B-S et al. Correlative analysis of overall survival with clinical characteristics in 127 patients with mantle cell lymphoma: a multi-institutional cohort in Taiwan. <i>International Journal of Hematology</i> 2020;112(3):385-94.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla pacjentów w II linii leczenia)
Wu 2020	Wu A, Graf Sa, Burwick N et al. Mantle cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a single-center experience. <i>Blood Research</i> 2020;55(1).	Nieadekwatna populacja
Badania dla komparatora „wybór lekarza”		
Trneny 2016	Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator’s choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016;17:319-331.	badanie nie wykorzystane w analizie z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania a pośredniego przez lenalidomid

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Trneny 2014	Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Phase II randomized, multicenter study of lenalidomide Vs best investigator's choice in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Results of the MCL-002 (SPRINT) Study. <i>Blood</i> 2014;124.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Hess 2008	Hess G, Romaguera JE, Verhoef G et al. Phase III study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temsirolimus compared with investigator's choice therapy [Abstract No. 8513]. <i>Journal of clinical oncology</i> 2008;26:457.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
Verhoef 2008	Verhoef G, He G, Romaguera J et al. Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma: comparison of treatment with temsirolimus vs investigator's choice therapy [Abstract No. 0432]. <i>Haematologica, the hematology journal: abstract book</i> 2008;93:174.	publikacja w formie abstraktu konferencyjnego
1. aktualizacja:		
NCT00875667	A Study to Determine the Efficacy of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) (Sprint). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875667 [dostęp 06.07.2020]	Inne: raport do badania Trneny 2016, nie włączonego do analizy klinicznej
2. aktualizacja		
Westin 2021	Westin JR, Kersten MJ, Salles G et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. <i>American Journal of Hematology</i> 2021;96(10): 1295-312.	Skumulowane wyniki 3 różnych badań klinicznych
JPRN-JRCT2021210026	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naive Mantle Cell Lymphoma.	Brak wyników badania
Badania dla składowej komparatora tj. bendamustyny*		
Czuczman 2015	Czuczman MS, Goy A, Lamonica D et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. <i>Ann Hematol</i> 2015;94(12):2025-32.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Hess 2015	Hess G, Keller U, Scholz CW et al. Safety and efficacy of Temsirolimus in combination with Bendamustine and Rituximab in relapsed mantle cell and follicular lymphoma. <i>Leukemia</i> 2015;29,1695-701.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Hess 2020	Hess G, Wagner K, Keller U et al. Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. <i>Hemasphere</i> 2020;4(3):e398.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Itoh 2017	Itoh K, Igarashi T, Irisawa H et al. Randomized phase II study of a bendamustine monotherapy schedule for relapsed or refractory low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma (RABBIT-14). <i>LEUKEMIA & LYMPHOMA</i> 2017; 59(7):1606-13.	Brak oddzielnych wyników dla pacjentów z MCL
Kambhampati 2021	Kambhampati S, Fakhri B, Ai WZ et al. Carfilzomib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: A Phase I Trial. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> 2021;21(3):139-46.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Koenigsmann 2004	Koenigsmann M, Knauf WU, Herold M et al. Fludarabine and Bendamustine in Refractory and Relapsed Indolent Lymphoma—a Multicenter Phase I/II Trial of the East German Society of Hematology and Oncology (OSHO). <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2004;45(9):1821–7.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Matsumo 2015	Matsumo K, Takayama N, Aisa Y et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. <i>Int J Hematol</i> 2015;101(6):554-62.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Matsumo 2019	Matsumo Y, Kobayashi T, Shimura Y et al. Combined rituximab, bendamustine, and dexamethasone chemotherapy for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma: a multicenter phase II study. <i>International Journal of Hematology</i> 2019;110:77–85.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Nakamura 2013	Nakamura N, Kasahara S, Kitagawa J et al. A multicenter phase II study of bendamustine, rituximab, and cytarabine (BRAC) for relapsed or refractory patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. <i>Experimental Hematology & Oncology</i> 2022;11(1):9.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Ohmachi 2010	Ohmachi K, Ando K, Ogura M et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. <i>Cancer Sci</i> 2010;101(9):2059-64.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Robinson 2008	Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH et al. Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>American Society of Clinical Oncology</i> 2008;26:4473-9.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej
Rummel 2005	Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23:3383-3389.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Powód odrzucenia
Weide 2007	Weide R, Hess G, Koppler H et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). <i>Leukemia & Lymphoma</i> 2007;48(7):1299-1306.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej

*

[redacted] w ramach aktualizacji analizy wykonano przegląd systematyczny również dla bendamustyny

9.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe

Punkt końcowy	Interwencja			Komparator		
	n	N	%	n	N	%

Interwencja		Komparator		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	interwencja vs. referencja	komparator vs. referencja	interwencja vs. komparator

9.9 Formularz oceny wiarygodności badań

9.9.1 Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych wg Cochrane

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

I^o punkt końcowy:

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

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- **Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
---------	-----------	-------------------------------------

DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji

1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?

1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		
Ocena ryzyka błędu		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy z nimi dostępne były niezasłепione dane?		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		
Ocena ryzyka błędu		
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:		

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

9.9.2 Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych wg NICE

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

9.10 Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp.

Źródło: Bucher 1997⁵

690

H. C. Bucher et al.

- primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 341–347.
21. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santin M, et al. Intermittent trimethoprim-sulphamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122: 755–761.
 22. Sirena G, Clotet B, Romeu J, Raventos A, Gomez M, Paredes R. A randomized study of primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and cerebral toxoplasmosis with twice weekly dapsone-pyrimethamine versus thrice weekly co-trimoxazole (abstract 295). In: *Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections*, Washington, DC; January 29–February 2, 1995.
 23. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized clinical trial of three anti-pneumocystis agents in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 639–699.
 24. Antinori A, Murri R, Tamburrini E, De Luca A, Ortona L. Failure of low dose dapsone-pyrimethamine in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1992; 340: 788.
 25. Malloulas J, Zamora L, Gatell JM, Miró JM, Vernet E, Valls ME et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *AIDS* 1993; 7: 59–64.
 26. Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 272–274.
 27. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Contr Clin Trials* 1981; 2: 31–49.
 28. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412.
 29. Fleiss JF. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. New York: John Wiley & Sons; 1981: 160–187.

APPENDIX Effect Size Estimate

Suppose that the outcome rate for patients on treatment A in subgroup i is P_{Ai} , and similarly for the other treatments. Subgroups might be defined in terms of age, severity of disease, or other relevant covariates. From studies comparing treatments A and B in subgroup i the treatment effect might be assessed through the odds ratio

$$OR_{AB}(i) = \frac{P_{Ai}/(1 - P_{Ai})}{P_{Bi}/(1 - P_{Bi})}$$

An overall estimate of treatment effect can be obtained from the Mantel-Haenszel method, for instance, as a weighted average of the subgroup estimates, e.g.,

$$OR_{AB} = \sum w_i OR_{AB}(i) / \sum w_i \tag{1}$$

where w_i is a suitable weight reflecting the variance of the estimate $OR_{AB}(i)$ [29]. A similar comparison from the C versus B studies

gives

$$OR_{CB} = \sum w'_i OR_{CB}(i) / \sum w'_i \tag{2}$$

where w'_i denotes a weight appropriate to the CB studies, in general not equal to w_i .

The ratio of (1) and (2) provides the indirect estimate of the difference in effect between treatments A and C. Note that if (I) $OR_{AB}(i) = OR_{AB}$ and (II) $OR_{CB}(i) = OR_{CB}$, then the ratio becomes

$$\frac{OR_{AB}}{OR_{CB}} = OR_{AC} \tag{3}$$

where OR_{AC} is, conceptually, the A versus C odds ratio for any subgroup that is in common between the AB and CB studies. The special conditions (I) and (II) are equivalent to no treatment \times subgroup interaction in either set of studies. Result (3) indicates that if no such interaction is present, the indirect estimate is consistent for the true AC odds ratio. A log transformation of (3) yields

$$\ln(OR_{AC}) = \ln(OR_{AB}) - \ln(OR_{CB}) \tag{4}$$

Because OR_{AB} and OR_{CB} are estimated from different studies, they are statistically independent, and hence the variance of OR_{AC} can be obtained from

$$\text{Var}(\ln OR_{AC}) = \text{Var}(\ln OR_{AB}) + \text{Var}(\ln OR_{CB}) \tag{5}$$

Derivation of the Test Statistics

In meta-analysis the overall measure of association, \bar{y} (such as the odds ratio) is usually taken as a weighted average of the measure from the k individual studies, with weights being the inverse of the variance for each study, as in equation (1). Following Fleiss [29], under a null hypothesis of no association in any of the k studies ($y_i = 0$), then $\chi^2_{\text{total}} = \sum w y_i^2$ is distributed approximately as χ^2 with k degrees of freedom, i.e., χ^2_k . The statistic

$$\chi^2_{\text{overall}} = (\sum w y)^2 / (\sum w) \tag{6}$$

is distributed as χ^2_1 , and measures the average association across the studies. To assess the variation between studies, the term

$$\chi^2_{\text{between}} = \chi^2_{\text{total}} - \chi^2_{\text{overall}}$$

is used, distributed as χ^2_{k-1} . Note also that

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \sum w (y - \bar{y})^2 \tag{7}$$

Let us now consider the situation where g studies have compared treatment A to standard treatment B or placebo and h studies have compared treatment C to standard treatment B or placebo. Our interest is in obtaining an indirect estimate of the association of A versus C. For the comparison of A versus B the overall association is given by

$$\chi^2_{AB, \text{total}} = \sum_{AB} w y^2$$

(with the sum being over the AB studies) and its components are

$$\chi^2_{AB, \text{overall}} = (\sum_{AB} w y)^2 / (\sum_{AB} w)$$

and

$$\chi_{AB}^{2(\text{heterogeneity})} = \sum_{AB} w(y - \bar{y}_{AB})^2.$$

Similarly for the comparison for C versus B, the overall association is given by

$$\chi_{CB}^{2(\text{total})} = \sum_{CB} w\bar{y}^2$$

and its components are

$$\chi_{CB}^{2(\text{association})} = (\sum_{CB} w\bar{y})^2 / (\sum_{CB} w)$$

and

$$\chi_{CB}^{2(\text{heterogeneity})} = \sum_{CB} w(y - \bar{y}_{CB})^2.$$

To obtain an indirect test of the A versus C effect from the paired comparisons of A versus B and of C versus B, first note that the overall measure of variation can be taken as the sum of the total χ^2 values from the paired comparisons:

$$\chi_{AC}^{2(\text{total})} = \sum_{AB+CB} w\bar{y}^2 = \chi_{AB}^{2(\text{total})} + \chi_{CB}^{2(\text{total})}$$

which is distributed as χ_{2+1}^2 .

From (6), note that the association over all studies is measured by

$$\chi_{AC}^{2(\text{association})} = (\sum_{AB+CB} w\bar{y})^2 / (\sum_{AB+CB} w)$$

which is distributed as χ^2 . The heterogeneity among all studies is, from (7), measured by

$$\chi_{AC}^{2(\text{heterogeneity})} = \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 \quad (8)$$

which is distributed as χ_{d+1}^2 .

For the indirect comparison of treatment A versus treatment C, we propose the statistic $\chi_{AC}^{2(\text{indirect})}$ being the difference of the over-

all heterogeneity (equation 7) and the component AB and BC measures of heterogeneity, i.e.,

$$\chi_{AC}^{2(\text{indirect})} = \chi_{AC}^{2(\text{heterogeneity})} - \chi_{AB}^{2(\text{heterogeneity})} - \chi_{CB}^{2(\text{heterogeneity})} \quad (9)$$

We now show that χ^2 is distributed approximately as χ^2 , and can be used to test $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{BC}$, i.e., to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right-hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi_{AC}^{2(\text{indirect})} &= \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 - \sum_{AB} w(y - \bar{y})^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w(y - \bar{y})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squares, terms in y^2 cancel, leaving

$$\begin{aligned} \chi_{AC}^{2(\text{indirect})} &= -2 \sum_{AB+CB} w\bar{y}y + 2 \sum_{AB} w\bar{y}_{AB}y \\ &\quad + 2 \sum_{CB} w\bar{y}_{CB}y + \sum_{AB+CB} w\bar{y}^2 - \sum_{AB} w\bar{y}_{AB}^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w\bar{y}_{CB}^2 = \sum_{AB} w\bar{y}_{AB}^2 + \sum_{CB} w\bar{y}_{CB}^2 \\ &\quad - \sum_{AB+CB} w\bar{y}^2 \end{aligned} \quad (10)$$

Now \bar{y} is a weighted average of the mean effect sizes in the AB and CB studies, so

$$\bar{y} = \frac{\bar{y}_{AB} \sum_{AB} w + \bar{y}_{CB} \sum_{CB} w}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \quad (11)$$

Substituting from (11) and (10) and then simplifying, we have that

$$\chi_{AC}^{2(\text{indirect})} = \frac{(\bar{y}_{AB} - \bar{y}_{CB})^2 (\sum_{AB} w)(\sum_{CB} w)}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \quad (12)$$

Thus testing $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{CB}$, and hence the indirect AC comparison of interest.

9.11 Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Dreyling 2016
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> • Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> • Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Ibrutyrib
Komparator:	Temsirolimus
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	1 ^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	HR [95%CI] = 0,45 [0,35; 0,60] (analiza końcowa, dla mediany okresu obserwacji 38,7 mies.)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> • do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania <input checked="" type="checkbox"/> Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna, generowana komputerowo, z użyciem permutowanych bloków, w układzie 1:1, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS, ze stratyfikacją ze względu na liczbę poprzednich terapii oraz wskaźnik ryzyka w MCL	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, pacjenci i badacze byli świadomi przydzielanej interwencji	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem, dopuszczany cross-over po progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję z grupy otrzymującej temsirolimus do grupy przyjmującej ibrutinib	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% oraz 1% pacjentów odpowiednio z grupy otrzymującej ibrutinib oraz temsirolimus, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego wykonana przez niezależną zaślepioną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Pomiar punktu końcowego wykonany w ten sam sposób w obu grupach	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Komisja oceniająca pierwszorzędowy punkt końcowy była zaślepią	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	x	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego PFS był obiektywny, wykonany przez niezależną zaślepią komisję. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące PFS w ocenie badacza.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja Hess 2009

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja Temsirolimus 175/75 mg oraz Temsirolimus 175/25 mg Komparator: Terapia standardowa

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

1^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji

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

HR [95%CI] = 0,44 [0,25; 0,78]
dla Temsirolimus 175/75 mg vs terapia standardowa
HR [95%CI] = 0,65 [0,39; 1,10]
dla Temsirolimus 175/25 mg vs terapia standardowa

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja w układzie 1:1:1, brak opisu metody randomizacji oraz sposobu alokacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, pacjenci i badacze byli świadomi przydzielanej interwencji	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia u 0% pacjentów z grup otrzymujących temsirolimus oraz 2% pacjentów z grupy otrzymującej terapię standardową, prawidłowy opis przyczyn utraty z badania	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego wykonana przez niezależną komisję	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Pomiar punktu końcowego wykonany w ten sam sposób we wszystkich grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji czy komisja oceniająca pierwszorzędowy punkt końcowy była zaślepiona	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia komisji oceniającej PFS nie powinien wpływać na ocenę punktu końcowego (jasna definicja punktu końcowego)	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy z nim dostępne były niezależne dane?	Brak protokołu do badania, wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pomiar pierwszorzędnego punktu końcowego PFS był obiektywny, wykonany przez niezależną komisję. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące PFS w ocenie badacza.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: Rummel 2016

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: Bendamustyna 90 mg/m² + rytuksymab 375 mg/m² Komparator: Fludarabina 25 mg/m² + rytuksymab 375 mg/m²

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

1^o punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji *per protocol*

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

HR [95%CI] = 0,54 [0,38; 0,72]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

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

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

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja centralna za pomocą permutowanych bloków o losowo zmiennej wielkości	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	bloku w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według histologicznych podtypów chłoniaka i ostatnio przyjmowanych terapii	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Brak zaślepienia, pacjenci i badacze byli świadomi przydzielanej interwencji	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Wszyscy pacjenci przyjmowali leczenie zgodnie z przydziałem	N
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza <i>per protocol</i>	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza <i>per protocol</i> , 11 (4,8%) pacjentów nie ukończyło badania z powodu innej histologii chłoniaka lub białaczki (5 pacjentów), utraty z obserwacji, wycofania świadomej zgody na leczenie, brak otrzymania chemioterapii, brak przypisanego leczenia (po 1 pacjencie), u 2 pacjentów wykluczono analizowaną jednostkę chorobową	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego wykonana przez badaczy	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Pomiar punktu końcowego wykonany w ten sam sposób w obu grupach	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Osoby oceniające punkty końcowe/ analizujące dane nie były zaślepiene	T

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	x	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	x	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy z nimi dostępne były niezaślepienie dane?	Wszystkie punkty końcowe raportowano w sposób poprawny	PT
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

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

9.12 Pozostałe wyniki badania Dreyling 2016

9.12.1 Dalsze leczenie pacjentów z MCL

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,7 miesiąca mediana czasu do następnej terapii w ramieniu ibrutynibu była niemal 3-krotnie dłuższa niż w grupie temsirolimusu (Tab. 69). Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem wiązało się także z istotną statystycznie, 33-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby po kolejnej terapii (PFS2; Tab. 70, Ryc. 13).

Tab. 69 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do następnej terapii. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).

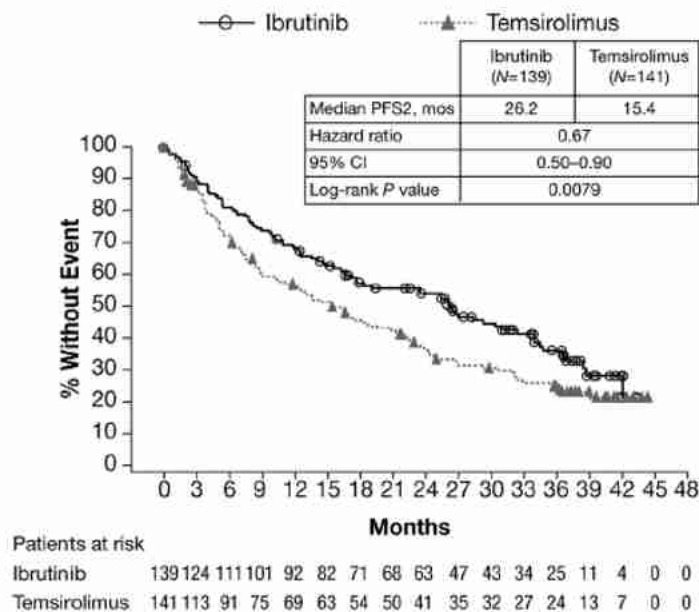
Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		Temsirrolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
38,7	31,8	23,3-NE*	11,6	8,0-13,3*	0,33 (0,24; 0,46) <0,0001

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*); * Dane dla 95%CI pochodzą z raportu clinicaltrials.gov.

Tab. 70 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji po kolejnej terapii (PFS2). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).

Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib		Temsirrolimus		HR (95CI) p
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
38,7	26,2	17,2-32,4*	15,4	10,2-21,3*	0,67 (0,50; 0,90) 0,0079

* Dane dla 95%CI pochodzą z raportu clinicaltrials.gov.

Ryc. 13 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji po kolejnej terapii (PFS2; na podstawie publikacji Rule 2018).

9.12.2 Analiza w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii

W badaniu Dreyling 2016 przeprowadzono analizę w podgrupach na podstawie liczby wcześniej stosowanych linii leczenia. W ramieniu ibrutynibu 57 pacjentów (41%) stosowało poprzednio 1 linię leczenia, a 82 pacjentów (59%) >1 linię leczenia. Z kolei w ramieniu temsirolimusu 50 pacjentów (35%) stosowało poprzednio 1 linię leczenia, a 91 pacjentów (65%) >1 linię leczenia.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w ramieniu ibrutynibu niż w ramieniu temsirolimusu niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia (p dla interakcji 0,332; Tab. 71, Ryc. 14). Podobnie mediana przeżycia całkowitego pacjentów była dłuższa w ramieniu ibrutynibu niż w grupie leczonej temsirolimusem niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia (p dla interakcji 0,663; Tab. 72, Ryc. 15).

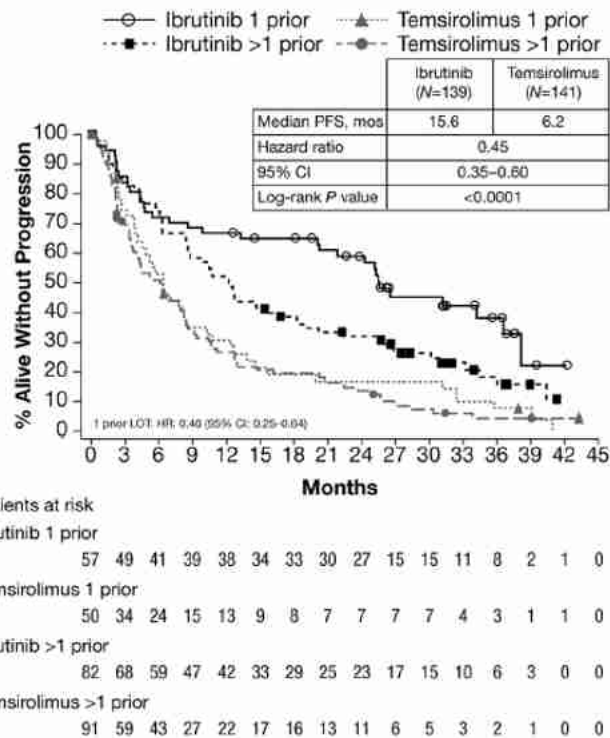
Odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie był podobny niezależnie od liczby wcześniej stosowanych terapii (75% vs 78%, Tab. 73). Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentów z odpowiedzią całkowitą była podobna niezależnie od liczby wcześniej stosowanych terapii, natomiast wśród pacjentów z częściową odpowiedzią mediana DOR zmniejszała się wraz ze wzrostem liczby linii wcześniejszych terapii (Tab. 74, Ryc. 16).

Tab. 71 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy w podgrupie pacjentów z 1 poprzednio stosowaną terapią. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).

Liczba poprzednich terapii	Ibrutynib		Temsiolimus		HR (95CI) p	p dla interakcji
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI		
1 linia	25,4	-	6,2	0,332	0,40 (0,25; 0,64) < 0,0001	0,332
>1 linia	12,1	-	6,0	-	0,53 (0,38; 0,73) bd	

Mediana czasu obserwacji: 38,7 mies.

Ryc. 14 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).

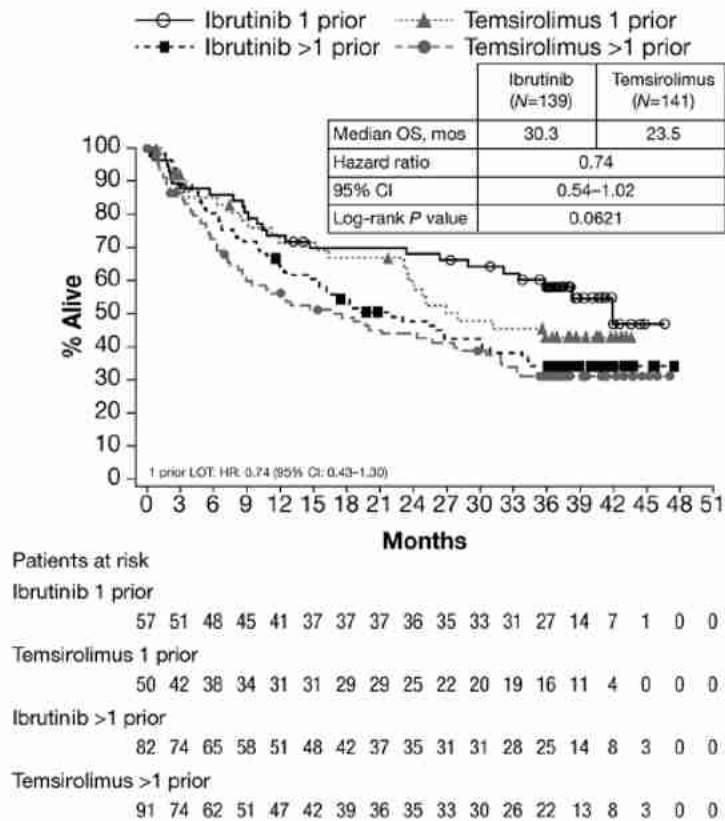


Tab. 72 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS) w podgrupie pacjentów z 1 poprzednio stosowaną terapią. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).

Liczba poprzednich terapii	Ibrutinib		Temsirolimus		HR (95CI) p	p dla interakcji
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI		
1 linia	42,1	-	27,0	-	0,74 (0,43; 1,30) < 0,0001	0,663
>1 linia	22,1	-	17,0	-	0,86 (0,59; 1,25) bd	

Mediana czasu obserwacji: 38,7 mies.

Ryc. 15 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS) w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).



Tab. 73 Skuteczność ibrutynibu: odpowiedź na leczenie (ORR, CR) w ramieniu ibrutynibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).

Punkt końcowy	1 poprzednia linia terapii			>1 poprzednia linia terapii		
	n	N	%	n	N	%
ORR	43	57	75%	64	82	78%
CR	19	57	33%	13	82	16%

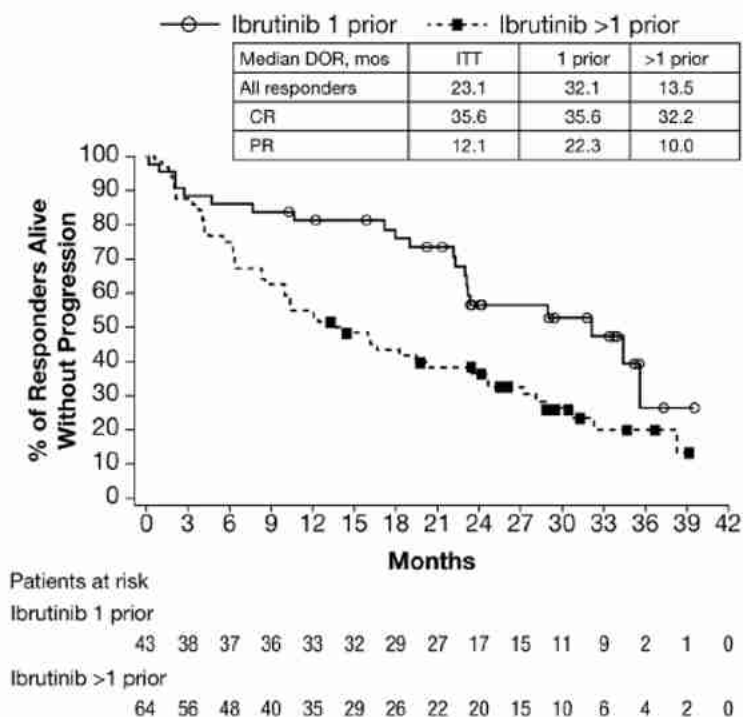
Mediana czasu obserwacji: 38,7 mies.

Tab. 74 Skuteczność ibrutynibu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ramieniu ibrutynibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).

Odpowiedź na leczenie	Populacja ogółem		1 poprzednia linia terapii		>1 poprzednia linia terapii	
	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI
ORR	23,1	-	32,1	-	13,5	-
CR	35,6	-	35,6	-	32,2	-
PR	12,1	-	22,3	-	10,0	-

Mediana czasu obserwacji: 38,7 mies.

Ryc. 16 Skuteczność ibrutinibu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ramieniu ibrutinibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).



9.13 Skuteczność i bezpieczeństwo temsirolimusu w porównaniu z terapią standardową (Hess 2009)

9.13.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu Hess 2009 przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było zarówno przez badaczy, jak i przez niezależną komisję. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez niezależną komisję, mediana czasu do progresji w grupie leczonej temsirolimusem w dawce 175/75 mg wynosiła 4,8 miesięcy (95CI: 3,1; 8,1), zaś w grupie leczonej terapią standardową 1,9 miesięcy (95CI: 1,6; 2,5). W poniższych tabelach zestawiono wyniki ocen niezależnej komisji oraz badaczy (odpowiednio Tab. 75 oraz Ryc. 17, Tab. 76).

Tab. 75 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.¹⁶

Temsrolimus 175/75 mg		Terapia standardowa		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
4,8	3,1-8,1	1,9	1,6-2,5	0,44 (0,25; 0,78) p=0,0009

Tab. 76 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny.¹⁶

Temsiolimus 175/75 mg		Terapia standardowa		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
4,8	2,9-7,0	1,8	1,6-2,0	0,39 (0,25; 0,63) < 0,0001

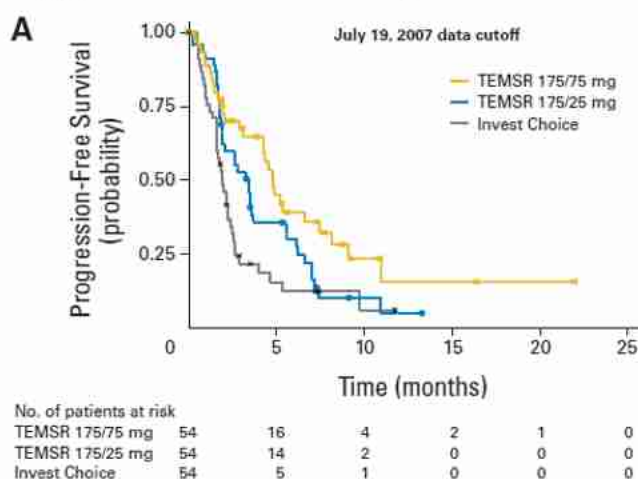
9.13.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie

W badaniu Hess 2009 odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany był przez niezależną komisję. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) osiągnęło 22% populacji z ramienia temsirolimusu w dawce 175/75 mg oraz 2% z ramienia terapii standardowej (por. Tab. 77).

Tab. 77 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: odsetek pacjentów.¹⁶

Punkt końcowy	Temsiolimus 175/75 mg			Terapia standardowa		
	n	N	%	n	N	%
ORR	12	54	22%	1	54	2%
CR	1	54	2%	1	54	2%
PR	11	54	20%	0	54	0%

Ryc. 17 Porównanie bezpośrednio temsirolimus vs. terapia standardowa PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Hess 2009).¹⁶



9.13.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Tab. 78 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z terapią standardową: czas trwania odpowiedzi (DOR). Miara wyników: hazard względny.¹⁶

Temsiolimus 175/75 mg		Terapia standardowa		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
7,1	3,5-4,0	NE	-	bd

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

9.13.4 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu Hess 2009 zamieszczono wyniki OS dla pierwszego momentu obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące) oraz wyniki przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesięcy). Mediana przeżycia całkowitego przedłużonej obserwacji wynosiła 12,8 miesięcy (95CI: 8,6; 19,3) w grupie leczonej temsirolimusem 175/75 mg (N=57) oraz 9,7 miesięcy (95CI: 5,8; 15,1) w grupie leczonej terapią standardową (N=55).

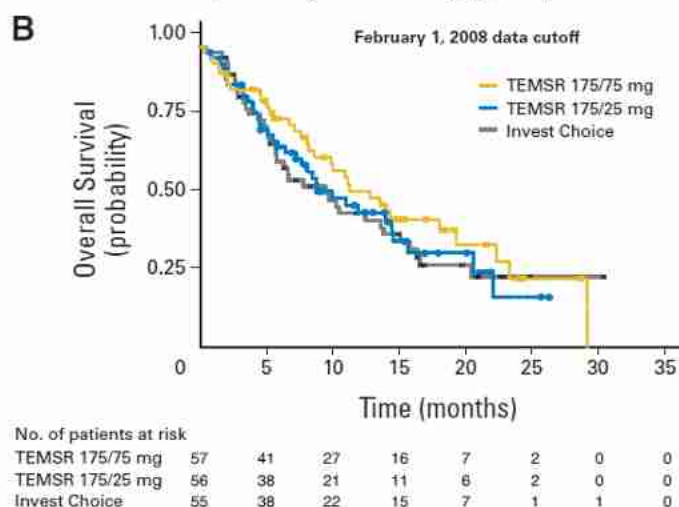
Tab. 79 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), pierwszy moment obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące). Miara wyników: hazard względny.¹⁶

Temsiolimus 175/75 mg		Terapia standardowa		HR (95CI), p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
11,1	8,2-18	9,5	5,3-15,1	0,77 (0,46; 1,28), p=0,3053

Tab. 80 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), wynik fazy przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesięcy). Miara wyników: hazard względny.¹⁶

Temsiolimus 175/75 mg		Terapia standardowa		HR (95CI) p
mediana [mies.]	95CI	mediana [mies.]	95CI	
12,8	8,6-19,3	9,7	5,8-15,1	0,8 (0,50; 1,28) p=0,3519

Ryc. 18 Porównanie bezpośrednie temsirolimus vs. terapia standardowa OS (wyniki fazy przedłużonej; maks. czas obserwacji równy 31 miesiący, na podstawie Hess 2009).¹⁶



9.13.5 Bezpieczeństwo

W badaniu Hess 2009 w populacji ITT raportowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia. W Tab. 81 zestawiono dane o zdarzenia niepożądanych występujących u co najmniej 20% populacji w danej grupie badanej.

Tab. 81 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Hess 2009.

Zdarzenie niepożądane	Temsirrolimus 175/75 mg			Terapia standardowa		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem						
Trombocytopenia	39	54	72%	28	53	53%
Anemia	28	54	52%	23	53	43%
Neutropenia	13	54	24%	21	53	40%
Biegunka	24	54	44%	5	53	9%
Gorączka	21	54	39%	16	53	30%
Obrzęki obwodowe	12	54	22%	8	53	15%
Krwawienie z nosa	19	54	35%	3	53	6%
Nudności	14	54	26%	11	53	21%
Wysypka	19	54	35%	5	53	9%
Duszność	10	54	19%	15	53	28%
Kaszel	14	54	26%	5	53	9%
Ból brzucha	11	54	20%	8	53	15%
Astenia	34	54	63%	14	53	26%
Utrata łaknienia	20	54	37%	8	53	15%
Zapalenie błony śluzowej	19	54	35%	0	53	0%

Zdarzenie niepożądane	Temsirolimus 175/75 mg			Terapia standardowa		
	n	N	%	n	N	%
Infekcja	15	54	28%	5	53	9%
Ból	15	54	28%	2	53	4%
Dreszcze	14	54	26%	7	53	13%
Świąd	14	54	26%	3	53	6%
Leukopenia	8	54	15%	21	53	40%
3. i wyższego stopnia						
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia	48	54	89%	36	53	68%
Trombocytopenia	32	54	59%	19	53	36%
Anemia	11	54	20%	9	53	17%
Neutropenia	8	54	15%	14	53	26%
Biegunka	4	54	7%	0	53	0%
Gorączka	3	54	6%	0	53	0%
Obrzęki obwodowe	1	54	2%	0	53	0%
Krwawienie z nosa	0	54	0%	0	53	0%
Nudności	0	54	0%	0	53	0%
Wysypka	4	54	7%	0	53	0%
Duszność	4	54	7%	5	53	9%
Kaszel	0	54	0%	1	53	2%
Ból brzucha	1	54	2%	0	53	0%
Astenia	7	54	13%	4	53	8%
Utrata łaknienia	1	54	2%	1	53	2%
Zapalenie błony śluzowej	3	54	6%	0	53	0%
Infekcja	5	54	9%	2	53	4%
Ból	1	54	2%	1	53	2%
Dreszcze	1	54	2%	1	53	2%
Świąd	2	54	4%	0	53	0%
Leukopenia	4	54	7%	15	53	28%

9.13.6 Przerwanie leczenia

Tab. 82 Zestawienie przyczyn przerwania leczenia raportowanych w badaniu Hess 2009.

Powody przerwania leczenia	Terapia standardowa			Temsirolimus 175/75mg		
	n	N	%	n	N	%
Ogółem	51	53	96%	42	54	78%
Zdarzenia niepożądane	6	53	11%	12	54	22%

Progresja	31	53	58%	21	54	39%
Decyzja badacza/pacjenta	9	53	17%	4	54	7%
Zgony	0	53	0%	1	54	2%

Wyniki z publikacji Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące).

9.14 Wyniki badań klinicznych bez grup kontrolnych II fazy

9.14.1 Charakterystyka i ocena wiarygodności badań Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK

9.14.1.1 Metodologia badań II fazy

Włączone do przeglądu badanie niekontrolowane Wang 2013 sklasyfikowano jako wieloośrodkowe, otwarte (ang. *open-label*), badanie II fazy (IID wg AOTMiT). Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu stosowanego w dawce 560 mg raz dziennie, w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL. Wyniki w publikacji zaprezentowano w populacji łącznej oraz z uwzględnieniem podziału chorych na stosujących i niestosujących w uprzednich terapiach bortezomib. W 2015 roku opublikowano wyniki fazy przedłużonej badania [mediana obserwacji: 15,3 miesiące (Wang 2013) vs. 26,7 miesięcy (Wang 2015)]. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była firma Pharmacyclis LLC.

Badanie niekontrolowane Maruyama 2016 sklasyfikowano jako wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy (IID wg AOTMiT). Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu stosowanego w dawce 560 mg raz dziennie, w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL. W badaniu brało udział 16 pacjentów. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT. Sponsorem badania była firma Janssen Pharmaceutical K.K.

Ostatnim badaniem włączonym do przeglądu było badanie SPARK sklasyfikowane jako wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy (IID wg AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu w dawce 560 mg raz dziennie. W badaniu brało udział 120 pacjentów z MCL, u których zastosowano co najmniej jedną terapię z użyciem rytuksymabu oraz potwierdzono progresję choroby po zastosowaniu terapii bortezomibem. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie, a ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT. Sponsorem badania była firma Janssen Research & Development.

Tabelaryczne podsumowanie metodologii badań nierandomizowanych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w poniżej.

Tab. 83 Charakterystyka nierandomizowanych badań pierwotnych (II fazy) włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Analiza wyników	Sponsor
Wang 2013 ¹⁴	18: Europa i USA	111	mediana czasu obserwacji: 15,3 miesiące (aktualizacja: 26,7 miesiące)	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL, podział na 2 grupy: stosujących (≥ 2 cykle) i nie stosujących (< 2 cykle lub brak leczenia) wcześniej bortezomibu	Ibrutinib ibrutinib: 560 mg codziennie (N=111)	brak	65 (58,6%)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, <i>open-label</i> , badanie II fazy, IID wg AOT-MiT	Skuteczność: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	Pharmacyclics LLC
Maruyama 2016 ¹⁵	11: Japonia	16	czas obserwacji: dzień 1. cyklu 7. (5,5 mies. ^{*)} , brak danych dla mediany czasu obserwacji	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	Ibrutinib ibrutinib: 560 mg codziennie, 28-dniowy cykl (N=16)	brak	5 (31,3%)	wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, IID wg AOT-MiT	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT	Janssen Pharmaceutical K.K.
SPARK	38: Belgia, Francja, Izrael, Polska, Rosja, UK, USA	120	mediana czasu obserwacji: 14,9 mies.	Chorzy z MCL, u których zastosowano ≥ 1 chemioterapię z użyciem rytuksymabu, z progresją choroby po zastosowaniu	Ibrutinib ibrutinib: 560 mg codziennie, 21-dniowy cykl (N=120)	brak	81 (67,5%)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy, IID wg AOT-MiT	Skuteczność: mITT (pacjenci, dla których dostępne były dane dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie (<i>response-evaluable</i>)) Bezpieczeństwo:	Janssen Research & Development

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Analiza wyników	Sponsor
				terapii bortezomibem					ITT	
<p>a) Obliczenia własne na podstawie https://www.jednostek-miary.info/przelicznik-jednostek.php?typ=czas. W publikacji podano informację o analizie wyników uzyskanych do dnia 1. cyklu 7., zatem pacjenci ukończyli sześć 28-dniowych cykli leczenia tj. 168 dni, co w przeliczeniu wynosi 5,5 mies.</p>										

9.14.1.2 Wiarygodność badań II fazy

Wiarygodność pozostałych, nierandomizowanych badań została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny badań jednoramiennych, zaproponowanego przez brytyjską agencję NICE⁴⁹(por. Aneks 9.9).

Badanie Wang 2013 otrzymało 7/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania). Badania Maruyama 2016 oraz SPARK otrzymały natomiast 6/8 punktów w skali NICE (nie przyznano punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań oraz brak przeprowadzenia analizy wyników w warstwach).

Szczegółową ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 84 Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego wg skali NICE

Pytanie / Ocena TAK = 1, NIE = 0	Wang 2013	Maruyama 2016	SPARK
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0	0
SUMA	7/8	6/8	6/8

9.14.1.3 Opis populacji

Do badań nierandomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK) kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą nawracającego i/lub opornego na leczenie MCL. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji do badania SPARK była udokumentowana progresja choroby po zastosowaniu co najmniej 2 cykli bortezomibu w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem. Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badań przedstawiono w Tab. 86.

Liczebność pacjentów w badaniu Wang 2013 oraz SPARK była zbliżona (odpowiednio 111 oraz 120 pacjentów) i znacznie wyższa niż w badaniu Maruyama 2016, do którego włączono jedynie 16 pacjentów. Mediana wieku pacjentów we wszystkich badaniach

wynosiła średnio 69 lat, a przewagę stanowili mężczyźni (średnio 80%). Populacje obejmowały pacjentów o dobrym stanie sprawności 0–1 wg ECOG (89% chorych z badania Wang 2013, 100% chorych z badania Maruyama 2016) . W badaniu SPARK blisko 80% chorych miało IV stopień zaawansowania choroby, a wariant blastoidny MCL dotyczył 9% chorych (w pozostałych badaniach nie podano takich informacji). Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 3 w badaniu Wang 2013, 2,5 w badaniu Maruyama 2016 oraz 2 w badaniu SPARK. W badaniu Wang 2013 blisko 90% pacjentów było uprzednio leczonych schematami zawierającymi rytuksymab, z kolei w badaniu SPARK 100% populacji stanowili pacjenci leczeni uprzednio schematami zawierającymi rytuksymab oraz leczeni bortezomibem. Szczegółowy opis populacji w badaniach przedstawiono w Tab. 85.

Tab. 85 Charakterystyka populacji nierandomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Populacja	Wang 2013	Maruyama 2016	SPARK
Liczba pacjentów, N	111	16	120
Wiek			
mediana	68	72	67,5
zakres (lub IQR)	40-84	55-83	35-85
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	85 (77%)	12 (75%)	104 (87%)
Kobiety	26 (23%)	4 (25%)	16 (13%)
Rasa			
Biali			113 (94%)
Azjaci			
Inna, nieznana			
Skala ECOG, n (%)			
0-1	99 (89%)	16 (100%)	
2	11 (10%)	0 (0%)	
>2	1 (1%)	0 (0%)	
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)			
I			
II			
III			
IV			93 (78%)
Typ histologiczny			
Blastoidny			11 (9%)
Nieblastoidny			
Typowy			
Nieznany			
Liczba poprzednich terapii			
mediana	3	2,5	2
zakres	1-5	1-4	1-8
≥3, n (%)	61 (55%)	8	
Wskaźnik MIPI, n (%)			

Populacja	Wang 2013	Maruyama 2016	SPARK
Niskie ryzyko	15 (14%)		
Umiarkowane ryzyko	42 (38%)		
Wysokie ryzyko	54 (49%)		
Choroba oporna i/lub nawrotowa			
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)	9 (8%)		
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5 cm, n (%)	43 (39%)		
Choroba oporna, n (%)	50 (45%)		
Choroba zaawansowana, n (%)	80 (72%)		
Poprzednia terapia, n (%)			
Hyper-CVAD	33 (30%)		19 (16%)
Przeszczep	12 (11%)		40 (33%)
Lenalidomid	27 (24%)		
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	99 (89%)		120 (100%)
Bortezomib			120 (100%)
CHOP/R-CHOP			48 (40%)

Tab. 86 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wang 2013	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - MCL potwierdzony ekspresją cykliny D1 lub t(11;14); - mierzalna masa guza (węzły chłonne o wymiarach co najmniej ≥ 2 cm); - oporność/nawrót po 1-5 linii leczenia (brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi lub progresja po ostatnim leczeniu); - dobry stan kliniczny (ECOG ≤ 2); - brak istotnej niewydolności narządów wewnętrznych; - liczba granulocytów $> 750/\mu\text{l}$ i liczba płytek krwi powyżej $50\,000/\mu\text{l}$ (chyba że zdiagnozowano zajęcie szpiku kostnego przez chłoniaka). 	Kontynuacja leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby lub, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Maruyama 2016	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat; - potwierdzona diagnoza MCL na podstawie morfologii i ekspresji cykliny D1 w powiązaniu z jednym z markerów komórek B lub t(11;14) zgodnie z oceną cytogenetyczną, metodą FISH lub PCR; - co najmniej jedna linia uprzedniej terapii przeciwko MCL; - co najmniej jedno mierzalne miejsce choroby wg kryteriów <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>; - udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby po zastosowaniu wcześniejszej terapii przeciwko MCL; - stan sprawności ECOG 0 lub 1; - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 750/\text{mm}^3$ i płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$, aminotransferaza alaninowa $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ (górną granicą normy), aminotransferaza asparaginowa $\leq 3,0 \times \text{GGN}$, kreatynina w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$; - zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji u pacjentów aktywnych seksualnie w wieku rozrodczym w czasie badania oraz 1 mies. po zakończeniu badania u kobiet i 3 mies. po zakończeniu badania u mężczyzn, brak oddawania nasienia przez mężczyzn podczas badania i przez 3 mies. po otrzymaniu ostatniej dawki leku oraz negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym podczas badania przesiewowego 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie chemioterapii w ciągu 3 tyg., pochodnych mocznika w ciągu 6 tyg., terapeutycznych przeciwciał antynowotworowych w ciągu 4 tyg., radio- lub tokso- immunokoniugatów w ciągu 10 tyg., radioterapii w ciągu 3 tyg. lub przebycie poważnej operacji w ciągu 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; - stosowanie uprzednio ibrutynibu lub innych inhibitorów Btk; - >5 uprzednich terapii przeciwko MCL; - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; - diagnoza lub leczenie przeciwko innym nowotworom niż MCL (z wyjątkiem nowotworów leczonych bez aktywnej choroby przez ≥ 3 lata z niskim ryzykiem nawrotu, odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry lub bezobjawowego czerniaka z plamy soczewicowatej (lentigo maligna) oraz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ bez oznak choroby); - udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed pierwszą dawką badanego leku; - konieczne leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub równoważnymi antagonistami wit. K lub leczenie silnymi inhibitorami CYP3A; - aktywne zakażenie oportunistyczne lub przyjmowanie leczenia przeciwko niemu w ciągu 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; - klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, nieprawidłowości w badaniu EKG, zakażenie wirusem HIV, WZW typu C lub B; - ciąża i karmienie piersią <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności lub - do czasu zakończenia badania.
SPARK	<ul style="list-style-type: none"> - diagnoza MCL potwierdzona przez centralną komisję; - co najmniej jedno mierzalne miejsce choroby wg kryteriów <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i>; - zastosowanie co najmniej 1, ale nie więcej niż 5 poprzednich terapii zawierających rytuksymab; - udokumentowana progresja choroby po zastosowaniu co najmniej 2 cykli bortezomibu w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem; - stan sprawności ECOG 0–2; - określone parametry hematologiczne i biochemiczne 	<p>Kryteria wykluczające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie chemioterapii w ciągu 3 tyg., pochodnych mocznika w ciągu 6 tyg., terapeutycznych przeciwciał antynowotworowych w ciągu 4 tyg., radio- lub tokso- immunokoniugatów w ciągu 10 tyg., radioterapii w ciągu 3 tyg. lub przebycie poważnej operacji w ciągu 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; - stosowanie uprzednio ibrutynibu lub innych inhibitorów Btk; - >5 uprzednich terapii przeciwko MCL; - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; - diagnoza lub leczenie przeciwko innym nowotworom niż MCL (z wyjątkiem nowotworów leczonych bez aktywnej choroby przez ≥ 3 lata z niskim ryzykiem nawrotu, odpowiednio

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
		<p>leczonego nieczerniakowego raka skóry lub bezobjawowego czerniaka z plamy soczewicowatej (lentigo maligna) oraz odpowiednio lezonego raka szyjki macicy in situ bez oznak choroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> - udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 mies. przed pierwszą dawką badanego leku; - konieczne leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub równoważnymi antagonistami wit. K lub leczenie silnymi inhibitorami CYP3A; - klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; - zakażenie wirusem HIV, WZW typu C lub B oraz wszelkie inne niekontrolowane aktywne zakażenia ogólnoustrojowe <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - do czasu progresji choroby, - do czasu nawrotu choroby po uzyskaniu CR, - do czasu nieakceptowalnej toksyczności lub - do czasu zakończenia badania.

9.14.1.4 Punkty końcowe

We wszystkich nierandomizowanych badaniach (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK) pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek częstości odpowiedzi (ang. *overall/objective response rate, ORR*).

Drugorzędowe punkty końcowe we wszystkich badaniach bez randomizacji to czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response, DOR*), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo (częstość występowania zdarzeń niepożądanych). W badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK do ocenianych punktów końcowych należał ponadto czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), a w badaniu SPARK dodatkowo jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-Lym oraz EQ-5D) i farmakokinetyka.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych nierandomizowanych badań znajduje się w Tab. 87.

Tab. 87 Porównanie punktów końcowych nierandomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
Wang 2013	<ul style="list-style-type: none"> - ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), 	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi (DOR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - ocena toksyczności leczenia (bezpieczeństwo)
Maruyama 2016	<ul style="list-style-type: none"> - ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), 	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), - przeżycie wolne od progresji (PFS),

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
		- przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo
SPARK	- ocena częstości odpowiedzi (ORR) - częściowa odpowiedź na leczenie (PR), - całkowita odpowiedź na leczenie (CR),	- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo, - jakość życia, - farmakokinetyka

9.14.2 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK)

9.14.2.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania Wang 2013 było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Mediana PFS, na podstawie wyników fazy przedłużonej badania (Wang 2015), wynosiła 13 miesięcy (95CI: 7,0; 17,5). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera czasu do progresji 2-letnie PFS osiągnęło 31% leczonych (95CI: 22,3; 40,4; Tab. 88, Ryc. 19).

W badaniu Maruyama 2016 mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji nie została osiągnięta. Z kolei w badaniu SPARK mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji wynosiła 10,5 miesiąca (95CI: 4,4; 15,0). Po 1 roku PFS osiągnęło 47% populacji z badania SPARK (Tab. 88).

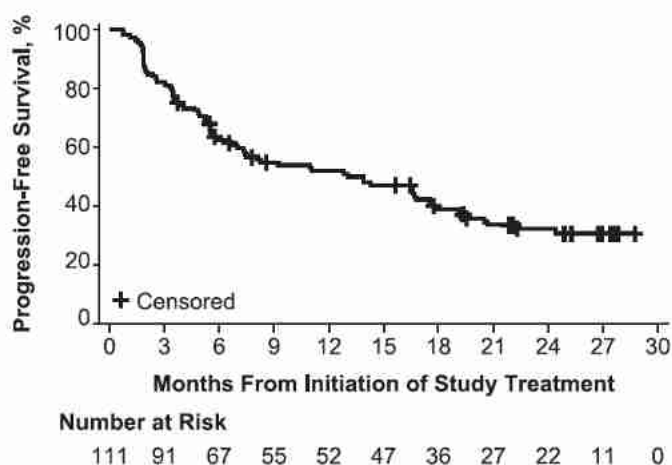
Tab. 88 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: przeżycie wolne od progresji (PFS).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib	
		mediana [mies.]	95CI
Wang 2013	26,7	13,0	7,0-17,5
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	NE	2,8-8,0+
SPARK	14,9	10,5	4,4-15,0

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Ryc. 19 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).

B Progression-Free Survival (All Patients)



9.14.2.2 Odsetek odpowiedzi na leczenie

We wszystkich badaniach II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 oraz SPARK) pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) definiowany jako uzyskanie całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) wg kryteriów z *Cheson 2007*. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg oceny niezależnej komisji wynosił od 63% z badania SPARK do aż 88% z badania Maruyama 2016. Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 89.

Tab. 89 Skuteczność ibrutinibu na podstawie wyników badań II fazy: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib		
		n	N	%
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)				
Wang 2013	26,7	74*	111	67%*
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	14*	16	88%*
		15**	16	94%**
SPARK	14,9	69*	110	63%*
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)				
Wang 2013	26,7	26*	111	23%*
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	2*	16	13%*
		1**	16	6%**
SPARK	14,9	23*	110	21%*

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib		
		n	N	%
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)				
Wang 2013	26,7	48*	111	43%*
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	12*	16	75%*
		14**	16	88%**
SPARK	14,9	46*	110	42%*
Stabilna choroba				
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	2*	16	13%*
Progresja choroby				
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	0*	16	0%*
Stabilna choroba/Progresja choroby				
Wang 2013	26,7	37*	111	33%*

*Ocena przeprowadzona przez niezależną komisję. **Ocena przeprowadzona przez badaczy.

9.14.2.3 Czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)

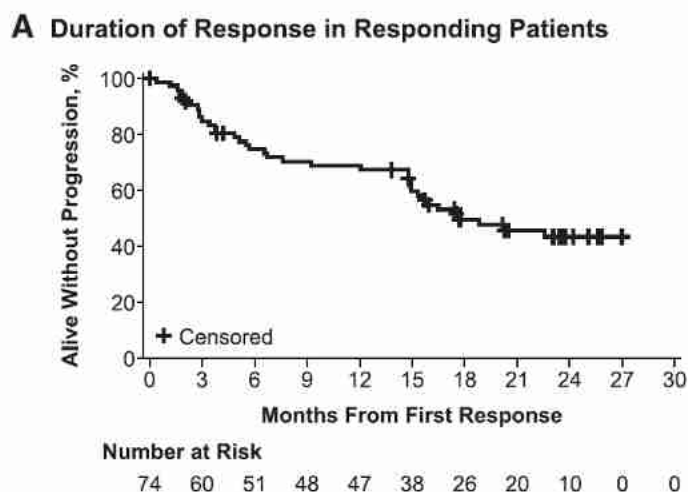
Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wynosiła 17,5 miesiąca w badaniu Wang 2013 oraz 14,9 miesiąca w badaniu SPARK (Tab. 90, Ryc. 20). W badaniu Maruyama 2016 nie osiągnięto mediany DOR. Z kolei mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) wynosiła 1,8 miesiąca oraz 2,1 miesiąca odpowiednio w badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK (Tab. 90).

Tab. 90 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutynib	
		mediana [mies.]	95CI
DOR			
Wang 2013	26,7	17,5	14,9-NE
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	NE	1,1-6,4+
SPARK	14,9	14,9	12,4-NE
TTR			
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	1,8	0,7-5,3
SPARK	14,9	2,1	1,3-6,3

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Ryc. 20 Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).



9.14.2.4 Przeżycie całkowite (OS)

Mediana całkowitego przeżycia (OS) w badaniu Wang 2013, na podstawie publikacji Wang 2015, wynosiła 22,5 miesiąca (95CI: 13,7; NE). Na podstawie estymacji krzywej przeżycia Kaplana-Meiera 2-letnie OS osiągnęło 47% leczonych (95CI: 37,1; 56,9; Tab. 91, Ryc. 21).

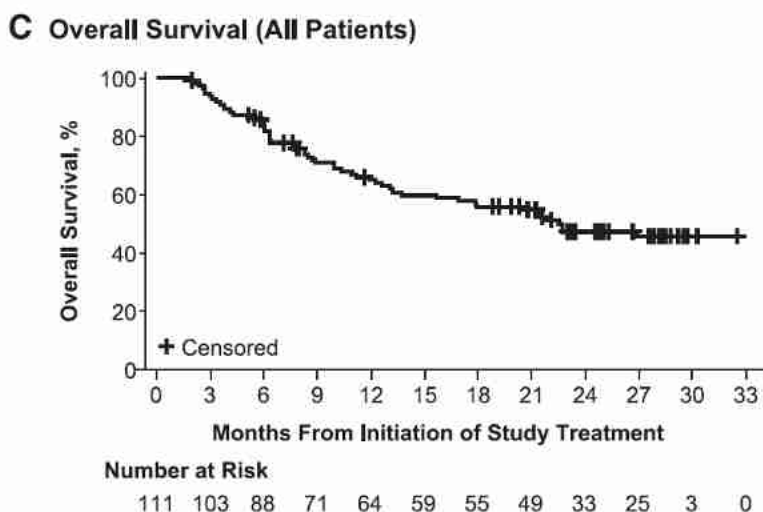
W badaniach Maruyama 2016 oraz SPARK nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego pacjentów. W badaniu SPARK po 18 miesiącach obserwacji (mediana okresu obserwacji 14,9 miesiąca) 61% pacjentów pozostawało żywych (Tab. 91).

Tab. 91 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: przeżycie całkowite (OS).

Badanie	Mediana czasu obserwacji [mies.]	Ibrutinib	
		mediana [mies.]	95CI
Wang 2013	26,7	22,5	13,7-NE
Maruyama 2016	Maks. czas 5,5 mies.	NE	NE-NE
SPARK	14,9	NE	NE-NE

NE: nie do oszacowania (ang. *not estimable*)

Ryc. 21 Przeżycie całkowite (OS) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).



9.14.3 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy (Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK)

Bezpieczeństwo ibrutynibu zostało ocenione we wszystkich badaniach II fazy włączonych do analizy. Wyniki związane z częstością zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższych tabelach (Tab. 92, Tab. 93, Tab. 94).

Tab. 92 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Wang 2013 (mediana czasu obserwacji: 26,7 mies.).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane ogółem			
Neutropenia	21	111	19%
Trombocytopenia	24	111	22%
Anemia	20	111	18%
Biegunka	60	111	54%
Oslabienie	56	111	50%
Nudności	37	111	33%
Duszność	36	111	32%
Obwodowe obrzęki	28	111	25%
Zaparcia	32	111	29%
Infekcje górnych dróg oddechowych	31	111	28%
Wymioty	27	111	24%
Spadek apetytu	27	111	24%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib		
	n	N	%
Kaszel	23	111	21%
Gorączka	21	111	19%
Ból brzucha	21	111	19%
Urazy	20	111	18%
Wysypka	20	111	18%
Bóle stawów	20	111	18%
Hiperurykemia	19	111	17%
Bóle mięśni	17	111	15%
Infekcje dróg moczowych	18	111	16%
Ból pleców	16	111	14%
Zapalenie zatok	16	111	14%
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia			
Neutropenia	19	111	17%
Małopłytkowość	14	111	13%
Niedokrwistość	12	111	11%
Krwiomocz	2	111	2%
Krwiak podtwardówkowy	2	111	2%
Zapalenia płuc	9	111	8%
Zapalenie tkanki łącznej	3	111	3%
Infekcje dróg moczowych	4	111	4%

Tab. 93 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów* z badania Maruyama 2016 (maks. czas obserwacji: 5,5 mies.).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane ogółem			
Zdarzenia niepożądane ogółem	16	16	100%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii*	1	16	6%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku*	2	16	13%
Zaburzenia żołądka i jelit	10	16	63%
Biegunka	6	16	38%
Zapalenie jamy ustnej	6	16	38%
Zaparcia	3	16	19%
Niestrawność	2	16	13%
Nudności	2	16	13%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10	16	63%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3	16	19%
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	2	16	13%
Zakażenie skóry	2	16	13%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10	16	63%
Suchość skóry	3	16	19%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9	16	56%
Progresja choroby	3	16	19%
Zmęczenie	3	16	19%
Złe samopoczucie	2	16	13%
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	8	16	50%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5	16	31%
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	2	16	13%
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	2	16	13%
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2	16	13%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7	16	44%
Anemia	4	16	25%
Trombocytopenia	3	16	19%
Leukocytoza	2	16	13%
Limfocytoza	2	16	13%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5	16	31%
Zmniejszony apetyt	3	16	19%
Hipokaliemia	2	16	13%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4	16	25%
Stłuczenie	2	16	13%
Uszkodzenie skóry	2	16	13%
Zaburzenia układu nerwowego	4	16	25%
Ból głowy	2	16	13%
Neuropatia obwodowa	2	16	13%
Zmniejszenie liczby limfocytów*	1	16	6%
Krwotok z odbytu*	1	16	6%
Krwawienie z nosa*	1	16	6%
Krwiomocz*	1	16	6%
Krwotok podskórny*	1	16	6%
Krwotok z jamy ustnej*	1	16	6%
Wybroczyny*	1	16	6%
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia			
Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia ogółem	8	16	50%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib		
	n	N	%
Zaburzenia żołądka i jelit	1	16	6%
Biegunka	0	16	0%
Zapalenie jamy ustnej	1	16	6%
Zaparcia	0	16	0%
Niestrawność	0	16	0%
Nudności	0	16	0%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	16	6%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0	16	0%
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	0	16	0%
Zakażenie skóry	0	16	0%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	16	0%
Suchość skóry	0	16	0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3	16	19%
Progresja choroby	3	16	19%
Zmęczenie	0	16	0%
Złe samopoczucie	0	16	0%
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych	1	16	6%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0	16	0%
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	0	16	0%
Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej	0	16	0%
Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	0	16	0%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2	16	13%
Anemia	1	16	6%
Trombocytopenia	0	16	0%
Leukocytoza	1	16	6%
Limfocytoza	0	16	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	16	13%
Zmniejszony apetyt	0	16	0%
Hipokaliemia	1	16	6%
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	16	0%
Stłuczenie	0	16	0%
Uszkodzenie skóry	0	16	0%
Zaburzenia układu nerwowego	0	16	0%
Ból głowy	0	16	0%
Neuropatia obwodowa	0	16	0%
Sepsa*	1	16	6%
Hiperurykemia*	1	16	6%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zaburzenia naczyniowe siatkówki*	1	16	6%
Arytmia*	1	16	6%
Zaburzenia czynności nerek*	1	16	6%
Nadciśnienie*	1	16	6%
Neutropenia*	1	16	6%
Zwiększenie liczby limfocytów*	1	16	6%
Ciężkie zdarzenia niepożądane*			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5	16	31%
Progresja choroby	3	16	19%
Leukocytoza	1	16	6%
Sepsa	1	16	6%
Hiperurykemia	1	16	6%

* Gwiazdką oznaczono zdarzenia niepożądane raportowane niezależnie od częstości.

Tab. 94 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania SPARK (mediana czasu obserwacji: 14,9 mies.).

Zdarzenie niepożądane	Ibrutynib		
	n	N	%
Zdarzenia niepożądane ogółem (raportowane u $\geq 20\%$ pacjentów)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	115	120	96%
Zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem	95	120	79%
Zmęczenie	52	120	43%
Biegunka ^a	51	120	43%
Kaszel	30	120	25%
Trombocytopenia	29	120	24%
Neutropenia	28	120	23%
Obrzęk obwodowy	28	120	23%
Nudności	26	120	22%
Gorączka	25	120	21%
Skurcz mięśni	25	120	21%
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia (raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów)			
Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia ogółem	73	120	61%
Neutropenia	25	120	21%
Trombocytopenia	16	120	13%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	11	120	9%
Anemia	8	120	7%
Migotanie przedsionków ^b	6	120	5%

Zdarzenie niepożądane	Ibrutinib		
	n	N	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane (raportowane u ≥5% pacjentów)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	59	120	49%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	14	120	12%
Gorączka neutropeniczna	6	120	5%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem	10	120	8%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	4	120	3%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii ogółem	20	120	17%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	3	120	3%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku ogółem	8	120	7%
Neutropenia	3	120	3%
Biegunka	2	120	2%
Zapalenie jamy ustnej	2	120	2%
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze (raportowane u ≥10% pacjentów)			
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze ogółem	80	120	67%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	21	120	18%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	18	120	15%
Zapalenie zatok przynosowych	16	120	13%
Zakażenie dróg moczowych	12	120	10%
Zakażenia 3-4. stopnia	27	120	23%
Zakażenia 5. stopnia	5	120	4%
Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem			
Krwawienie ogółem	45	120	38%
Stłuczenie	17	120	14%
Krwawienie z nosa	8	120	7%
Wybroczyny	6	120	5%
Duży krwotok	3	120	3%

11 pacjentów (9%) po rozpoczęciu leczenia ibrutynibem zgłosiło obecność innych nowotworów złośliwych (nowotwory skóry (8 pacjentów), gruczolakorak płuc, ostra białaczka szpikowa i rak prostaty (po 1 pacjencie)). Wszystkie zgłoszenia o innych nowotworach zostały uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem.

a) W tym u 3 pacjentów (3%) biegunka 3-4. stopnia. U żadnego pacjenta nie odnotowano biegunki prowadzącej do przerwania terapii.

b) Migotanie przedsionków niezależnie od stopnia odnotowano u 13 pacjentów (11%).

9.14.4 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem na podstawie wyników badań II fazy (SPARK)

Jakość życia pacjentów leczonych ibrutynibem oceniano wyłącznie w jednym badaniu II fazy (SPARK). Oceny dokonano przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym oraz narzędzia EQ-5D.

Wśród pacjentów leczonych ibrutynibem w 61 tyg. odnotowano poprawę jakości życia potwierdzoną przez zmianę wartości wyników podskali FACT-LymS kwestionariusza FACT-Lym względem wartości początkowych. Klinicznie istotną poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-Lym potwierdzono u 67 (62%) pacjentów leczonych ibrutynibem, natomiast klinicznie istotne pogorszenie jakości życia odnotowano u 39 (36%) pacjentów. Podobne tendencje do poprawy jakości życia pacjentów odnotowano przy użyciu narzędzia EQ-5D, w tym EQ-5D-VAS.

9.15 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 17.05.2022 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 4.1.1.
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.3, 4.4.1, 9.14.1.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.3, 4.4.1, 9.14.1.3
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 9.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 9.1, 0, 9.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 9.4, 9.5
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2, 4.4.1, 9.14.1.
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4., 9.12, 9.13, 9.14
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 7
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	24
Tab. 2 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	28
Tab. 3 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 20016.....	30
Tab. 4 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.....	34
Tab. 5 Charakterystyka randomizowanych badań pierwotnych (III fazy) włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.....	46
Tab. 6 Skrócona ocena wiarygodności randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego wg skali Cochrane	49
Tab. 7 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	51
Tab. 8 Charakterystyka populacji randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	53
Tab. 9 Porównanie punktów końcowych randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	57
Tab. 10 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 2007 (kryteria uwzględniane w badaniu <i>Dreyling 2016</i>).....	59
Tab. 11 Zestawienie definicji odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby stosowanych w badaniach klinicznych wg Cheson 1999 (kryteria uwzględniane w badaniu <i>Hess 2009</i>).....	60
Tab. 12 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną zaślepioną komisję. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji <i>Dreyling 2016</i>).....	62
Tab. 13 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny (na podstawie załącznika do publikacji <i>Dreyling 2016</i> oraz publikacji <i>Rule 2018</i>).....	62
Tab. 14 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR). Miara wyników: różnica bezwzględna, iloraz szans (na podstawie publikacji <i>Dreyling 2016</i> oraz <i>Rule 2018</i>).....	63
Tab. 15 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: czas trwania odpowiedzi (DOR). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji <i>Dreyling 2016</i> oraz <i>Rule 2018</i>).....	64
Tab. 16 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji <i>Dreyling 2016</i> oraz <i>Rule 2018</i>).....	65
Tab. 17 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.....	66
Tab. 18 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa : przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy.....	66
Tab. 19 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutynibu vs. terapia standardowa: odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany przez niezależną komisję***.....	67

Tab. 20 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: całkowita odpowiedź na leczenie (CR) oceniana przez niezależną komisję***	68
Tab. 21 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oceniana przez niezależną komisję***	68
Tab. 22 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania odpowiedzi (DOR)	69
Tab. 23 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 w pierwszym momencie obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące)]	69
Tab. 24 Porównanie pośrednie skuteczności ibrutinibu vs. terapia standardowa: przeżycie całkowite (OS) [dane w badaniu Hess 2009 fazy przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesięcy)]	70
Tab. 25 Zestawienie wyników skuteczności ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL	71
Tab. 26 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016 (mediana czasu obserwacji: 20 mies., na podstawie publikacji Dreyling 2016)	73
Tab. 27 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Dreyling 2016 (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies., na podstawie publikacji Rule 2018)	74
Tab. 28 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutinibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane ogółem (mediana czasu obserwacji: 20 mies. z badania Dreyling 2016)	75
Tab. 29 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutinibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane ogółem (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies. z badania Dreyling 2016)	76
Tab. 30 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutinibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia (mediana czasu obserwacji: 20 mies. z badania Dreyling 2016)	78
Tab. 31 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ibrutinibu vs. terapia standardowa: zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia (mediana czasu obserwacji: 38,7 mies. z badania Dreyling 2016)	79
Tab. 32 Zestawienie wyników bezpieczeństwa ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL	81
Tab. 33 Zestawienie przyczyn przerwania leczenia raportowanych w badaniu Dreyling 2016	82
Tab. 34 Porównanie pośrednie dotyczące przerwania leczenia ibrutinibem vs. terapia standardowa	83
Tab. 35 Zestawienie danych z badań Dreyling 2016 i Hess 2009 dotyczących czasu trwania leczenia	85
Tab. 36 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem: wyniki kwestionariusza FACT-Lym – zmiana względem wartości początkowej (na podstawie publikacji Hess 2017)	87
Tab. 37 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnej poprawy objawów. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016)	87
Tab. 38 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Dreyling 2016)	87

Tab. 39 Jakość życia pacjentów leczonych ibrutinibem w porównaniu z temsirolimusem: wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L oraz EQ-5D-VAS – zmiana względem wartości początkowej (na podstawie publikacji Hess 2017).....	87
Tab. 40 Charakterystyka badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu.....	93
Tab. 41 Charakterystyka populacji badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu.....	107
Tab. 42 Ocena wiarygodności badań efektywności rzeczywistej ibrutinibu wg skali NICE.....	112
Tab. 43 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: przeżycie wolne od progresji (PFS).....	113
Tab. 44 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: przeżycie całkowite (OS).....	113
Tab. 45 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR).....	114
Tab. 46 Skuteczność ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	116
Tab. 47 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Broccoli 2018 (mediana czasu obserwacji: 38 mies.).....	117
Tab. 48 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Epperla 2017 (maks. czas obserwacji: 22 mies.).....	118
Tab. 49 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Jeon 2019 (mediana czasu stosowania ibrutinibu 16 mies.).....	119
Tab. 50 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Tucker 2020 (czas obserwacji: 60 mies.).....	119
Tab. 51 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Cencini 2021 (mediana czasu obserwacji: 5,6 mies.).....	119
Tab. 52 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania McCulloch 2021 (mediana czasu obserwacji: 24 mies.).....	120
Tab. 53 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Sancho 2022 (czas obserwacji: 19,4 mies.).....	121
Tab. 54 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Sharman 2021 (czas obserwacji: 48 mies.).....	122
Tab. 55 Bezpieczeństwo ibrutinibu na podstawie badań efektywności rzeczywistej: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Zhang 2022 (czas obserwacji: 20,5 mies.).....	122
Tab. 56 Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności ibrutinibu w porównaniu z terapią standardową.....	131
Tab. 57 Zestawienie wyników skuteczności ibrutinibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR), jako składowej komparatora tj. terapii standardowej w leczeniu MCL.....	135
Tab. 58 Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2022).....	138

Tab. 59 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2022).....	138
Tab. 60 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	141
Tab. 61 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie EMBASE na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	142
Tab. 62 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka w bazie Cochrane na dzień 13.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	142
Tab. 63 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	144
Tab. 64 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	145
Tab. 65 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków refundowanych w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanych od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 18.04.2016 r. (data 1. aktualizacji: 08.06.2020 r., data 2. aktualizacji: 17.05.2022 r.).....	146
Tab. 66 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanej od II linii leczenia, w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 17.05.2022 r.....	149
Tab. 67 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanej od II linii leczenia, w bazie EMBASE na dzień 17.05.2022 r.....	150
Tab. 68 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bendamustyny we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka, stosowanej od II linii leczenia, w bazie Cochrane na dzień 17.05.2022 r.....	151
Tab. 69 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: czas do następnej terapii. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).....	184
Tab. 70 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji po kolejnej terapii (PFS2). Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).....	185
Tab. 71 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy w podgrupie pacjentów z 1 poprzednio stosowaną terapią. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).....	186
Tab. 72 Skuteczność ibrutynibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS) w podgrupie pacjentów z 1 poprzednio stosowaną terapią. Miara wyników: hazard względny (na podstawie publikacji Rule 2018).....	187
Tab. 73 Skuteczność ibrutynibu: odpowiedź na leczenie (ORR, CR) w ramieniu ibrutynibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).....	188
Tab. 74 Skuteczność ibrutynibu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ramieniu ibrutynibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).....	188

Tab. 75 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: hazard względny.	189
Tab. 76 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badaczy. Miara wyników: hazard względny.....	190
Tab. 77 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR) oceniane przez niezależną komisję. Miara wyników: odsetek pacjentów.	190
Tab. 78 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z terapią standardową: czas trwania odpowiedzi (DOR). Miara wyników: hazard względny.	191
Tab. 79 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), pierwszy moment obserwacji (maks. czas obserwacji równy 24 miesiące). Miara wyników: hazard względny.....	191
Tab. 80 Skuteczność temsirolimusu (175/75 mg) w porównaniu z IC: przeżycie całkowite (OS), wynik fazy przedłużonej obserwacji (maks. czas obserwacji równy 31 miesiące). Miara wyników: hazard względny.....	191
Tab. 81 Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Hess 2009.	192
Tab. 82 Zestawienie przyczyn przerwania leczenia raportowanych w badaniu Hess 2009.....	193
Tab. 83 Charakterystyka nierandomizowanych badań pierwotnych (II fazy) włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie MCL.....	195
Tab. 84 Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego wg skali NICE.....	197
Tab. 85 Charakterystyka populacji nierandomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.	198
Tab. 86 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.....	199
Tab. 87 Porównanie punktów końcowych nierandomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	201
Tab. 88 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: przeżycie wolne od progresji (PFS).....	202
Tab. 89 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR).....	203
Tab. 90 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: czas trwania odpowiedzi (DOR) i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR).	204
Tab. 91 Skuteczność ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: przeżycie całkowite (OS).....	205
Tab. 92 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania Wang 2013 (mediana czasu obserwacji: 26,7 mies.).....	206
Tab. 93 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów* z badania Maruyama 2016 (maks. czas obserwacji: 5,5 mies.).....	207
Tab. 94 Bezpieczeństwo ibrutynibu na podstawie wyników badań II fazy: zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z badania SPARK (mediana czasu obserwacji: 14,9 mies.).....	210

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutinibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (diagram PRISMA).....	43
Ryc. 2 Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Dreyling 2016).....	62
Ryc. 3 Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus PFS ocenianego przez badaczy (na podstawie załącznika do publikacji Dreyling 2016).....	63
Ryc. 4 Porównanie bezpośrednio ibrutinib vs. temsirolimus OS (na podstawie Dreyling 2016).....	65
Ryc. 5 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą podskali FACT-LymS kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).....	88
Ryc. 6 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej w zakresie funkcjonowania fizycznego ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).....	88
Ryc. 7 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą Trial Outcome Index Score przy użyciu wyników kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Hess 2017).....	89
Ryc. 8 Klinicznie istotna poprawa jakości życia względem wartości początkowej oceniana przy użyciu kwestionariusza FACT-Lym (wynik podskali FACT-LymS (wykres A) oraz wynik ogólny kwestionariusza FACT-Lym (wykres B), na podstawie publikacji Hess 2017).....	89
Ryc. 9 Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Dreyling 2016).....	90
Ryc. 10 Czas do klinicznie istotnego pogorszenia objawów oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (na podstawie publikacji Dreyling 2016).....	90
Ryc. 11 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (na podstawie publikacji Hess 2017).....	91
Ryc. 12 Średnia zmiana jakości życia względem wartości początkowej oceniana za pomocą skali EQ-5D-VAS (na podstawie publikacji Hess 2017).....	91
Ryc. 13 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji po kolejnej terapii (PFS2; na podstawie publikacji Rule 2018).....	185
Ryc. 14 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).....	186
Ryc. 15 Skuteczność ibrutinibu w porównaniu z temsirolimusem: przeżycie całkowite (OS) w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).....	187
Ryc. 16 Skuteczność ibrutinibu: czas trwania odpowiedzi (DOR) w ramieniu ibrutinibu w podgrupach ze względu na liczbę poprzednio stosowanych terapii (na podstawie publikacji Rule 2018).....	189
Ryc. 17 Porównanie bezpośrednio temsirolimus vs. terapia standardowa PFS ocenianego przez niezależną komisję (na podstawie Hess 2009).....	190
Ryc. 18 Porównanie bezpośrednio temsirolimus vs. terapia standardowa OS (wyniki fazy przedłużonej; maks. czas obserwacji równy 31 miesięcy, na podstawie Hess 2009).....	192
Ryc. 19 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	203

Ryc. 20 Czas trwania odpowiedzi (DOR) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	205
Ryc. 21 Przeżycie całkowite (OS) w populacji badania Wang 2013 (wyniki na podstawie publikacji Wang 2015).....	206

PIŚMIENICTWO

- ¹ ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2016. Pierwsza aktualizacja: ██████████, Kraków, 2020. Druga aktualizacja: ██████████, Warszawa 2022.
- ² Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.05.2022]
- ³ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:770-778.
- ⁴ McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D. Users' guides to medical literature: XIX. Applying clinical trials results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371-7.
- ⁵ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.
- ⁶ Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475.
- ⁷ Njue A, Colosia A, Trask PC et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:1-12.
- ⁸ Ball S, Das A, Vutthikraivit W, et al. Risk of Infection Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020; Vol. 20, No. 2, 87-97.
- ⁹ Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019; 14(2):e0211228.
- ¹⁰ Parrott M, Rule S, Kelleher M, et al. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018; Vol. 18, No. 1, 13-25
- ¹¹ Pellegrini L, Novak U, Andres M et al. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2021;159:103238.
- ¹² Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Therapeutics*. 2019; Volume 41, Number 11.
- ¹³ Wang J, Zhao A, Zhou H et al. Risk of Bleeding Associated With Ibrutinib in Patients With B-Cell Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology* 2020;11:580622.
- ¹⁴ Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.
- ¹⁵ Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2016 Dec;107(12):1785-1790.
- ¹⁶ Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

- ¹⁷ Rummel M, Kaiser U, Balsem C et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ;17(1):57-66.
- ¹⁸ 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. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- ¹⁹ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6, 2019. <https://training.cochrane.org/handbook/current> [dostęp: 07.07.2020]
- ²⁰ Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 4, 330–341.
- ²¹ Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3068.
- ²² Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015;6(3):223-232.
- ²³ Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 897-915. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 28.04.2016]
- ²⁴ Response Criteria for Lymphomas in Clinical Trials. Cheson 1999 v 2007. *Bioclinica* 2011. <https://vimeo.com/103919474> [dostęp: 28.04.2016]
- ²⁵ Broccoli A, Casadei B, Morigi A, et al. Italian real life experience with ibrutinib: results of a large observational study on 77 relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018 May 4;9(34):23443-23450.
- ²⁶ Cencini E, Mecacci B, Morelli F et al. Ibrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (regional Tuscan lymphoma network). *Am J Blood Res* 2021;11(4):373-83.
- ²⁷ Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017 Dec;35(4):528-535.
- ²⁸ Jeon Y-W, Yoon S, Min GJ, et al. Clinical outcomes for ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma in real-world experience. *Cancer Med*. 2019 Nov;8(16):6860-6870.
- ²⁹ McCulloch R, Lewis D, Crosbie N et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *British Journal of Haematology*, 2021, 193,290–8.
- ³⁰ Sancho JM, Marin-Niebla A, Fernández S et al. IBRORS-MCL study: a Spanish retrospective and observational study of relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib in routine clinical practice. *International Journal of Hematology* 2022; <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03367-z>.
- ³¹ Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky D. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study. *British Journal of Haematology*, 2021, 192, 737–746.

- ³² Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol.* 2018 Apr;181(2):215-228.
- ³³ Tucker D, Morley N, MacLean P, et al. The 5-year follow-up of a real-world observational study of patients in the United Kingdom and Ireland receiving ibrutinib for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2020 May 23. doi: 10.1111/bjh.16739.
- ³⁴ Visco C, Di Rocco A, Evangelista A et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* (2021) 35:787–95.
- ³⁵ Zhang Y, Liu P, Cai J et al. Ibrutinib as monotherapy versus combination therapy in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter study. *Cancer Medicine* 2022;00:1–12.
- ³⁶ Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Warszawa, 15 marca 2016.
- ³⁷ Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa:
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Summary for the public/human/003791/WC500177778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf)
- ³⁸ EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Ibrutinib. December 2016. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/imbruvica-h-c-psusa-00010301-201605-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
- ³⁹ EMA. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Ibrutinib. June 2017. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/imbruvica-h-c-psusa-00010301-201611-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
- ⁴⁰ FDA, Drug Approval Package (Imbruvica) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000TOC.cfm [dostęp: 16.05.2016]
- ⁴¹ "FDA grants accelerated approval to Ibrutinib (Imbruvica)" <http://www.fda.gov/drugs/informationon-drugs/approveddrugs/ucm374857.htm> [dostęp: 16.05.2016]
- ⁴² FDA. Risk assessment and risk mitigation review(s) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552Orig1s000RiskR.pdf [dostęp: 16.05.2016]
- ⁴³ FDA. Label, revised 5/2016. Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s010s013lbl.pdf [dostęp: 16.05.2016]
- ⁴⁴ FDA. Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January - March 2016. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-march-2016>
- ⁴⁵ FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October - December 2016. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2016-report-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda>
- ⁴⁶ FDA. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): July - September 2017. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
- ⁴⁷ EMA. (2020) EudraVigilance. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html>
- ⁴⁸ WHO. (2020) VigiBase. WHO Uppsala Monitoring Centre. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/>
-

⁴⁹ Formularz do oceny badań jednoramiennych zaproponowanych przez NICE (Appendix 4 Quality of case series form.) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3> [dostęp: 08.07.2020]