

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w połączeniu
z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych
chorych z nieleczoną wcześniej
przewlekłą białaczką limfocytową

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	14
1 Cel analizy	15
2 Analiza problemu decyzyjnego	16
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	27
3 Metody	29
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	29
3.1.1 Kryteria włączenia	29
3.1.2 Kryteria wykluczenia	30
3.2 Źródła danych	31
3.3 Strategia wyszukiwania badań	32
3.4 Selekcja informacji	38
3.5 Ocena wiarygodności badań	39
3.6 Strategia ekstrakcji danych	39
3.7 Analiza statystyczna	40
4 Wyniki przeglądu systematycznego	41
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	41
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	41
4.2.1 Metody badań randomizowanych	45
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	51
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	53
4.2.4 Charakterystyka populacji	57
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	62
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania	63
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	68
5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ	69
5.1 I+V vs C+G	70
5.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	74
5.1.1.1 Subpopulacje chorych	78
5.1.2 Minimalna choroba resztkowa	79
5.1.3 Odpowiedź na leczenie	85

5.1.4	Przeżycie całkowite	87
5.2	I+V vs V+G	89
5.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	90
5.2.2	Przeżycie całkowite	92
5.3	I+V vs FCR	94
5.3.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	95
5.3.2	Przeżycie całkowite	95
5.3.3	Ogólna odpowiedź na leczenie	96
5.3.4	Całkowita odpowiedź na leczenie	96
5.4	I+V vs BR	97
5.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	101
5.4.2	Przeżycie całkowite	101
5.4.3	Ogólna odpowiedź na leczenie	102
5.4.4	Całkowita odpowiedź na leczenie	103
6	ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	105
6.1	I+V vs C+G	106
6.1.1	Zgon	108
6.1.2	Zdarzenie niepożądane łącznie	109
6.1.3	Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 łącznie	110
6.1.4	Zdarzenia niepożądane stopnia 5 łącznie	111
6.1.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	112
6.1.6	Poszczególne zdarzenia niepożądane	112
6.1.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	122
6.1.8	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5	127
6.1.9	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	129
6.1.10	Nowotwór	133
6.1.11	Transformacja Richtera	133
6.2	I+V vs V+G	134
6.2.1	Zdarzenia niepożądane	138
6.2.2	Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	138
6.2.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	138
6.2.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane	139
6.2.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	141
6.2.6	Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	142
6.2.7	Transformacja Richtera	143
6.3	I+V vs FCR	144
6.3.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	144

6.3.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4	145
6.4	I+V vs BR.....	145
7	Analiza efektywności praktycznej	147
8	Dodatkowe dowody naukowe	148
8.1	CAPTIVATE	148
8.2	Jain 2019.....	158
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	166
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 166	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	167
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	169
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	169
10	Ograniczenia	172
11	Dyskusja.....	176
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	183
13	Wnioski	196
14	Aneks	198
14.1	Strategia wyszukiwania badań dla komparatorów	198
14.2	Wyniki wyszukiwania badań dla komparatorów	202
14.3	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	203
14.4	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane	203
14.5	205
14.6	Spis badań włączonych	205
14.7	Spis badań wykluczonych.....	210
14.8	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych	213
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	218
	Spis rysunków.....	220
	Spis tabel	223
	Bibliografia	228

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
BR	bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem
C+G	chlorambucyl + obinutuzumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
CrCl	klirens kreatyniny
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FCR	fludarabina + cyklofosfamid + rytukysmab
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
I+V	ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem
IWCLL	<i>International Workshop on CLL</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progressions-free survival</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
V+G	wenetoklaks + obinutuzumab
WHO	<i>World Health Organization</i>

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 08 listopada 2022 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 08 listopada 2022 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (schemat V+G), fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (schemat FCR) oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR). Porównanie ██████████ ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze schematem V+G przeprowadzono w oparciu o ██████████

Do analizy włączono dodatkowo 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019). Badania te zostało włączone jako dodatkowe dowody naukowe.

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym w celu przeprowadzenia porównania I+V z wybranymi komparatorami (FCR i BR) wykorzystano ██████████

W przypadku porównania ze schematem FCR ██████████

Porównanie ██████████ I+V ze schematem BR przeprowadzono w oparciu o ██████████

I+V vs C+G

Analiza skuteczności ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem na podstawie badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała:

- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji) w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], $p<0,001$);
 - mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem nie została osiągnięta [95%CI: 31,2 mies.; nie osiągnięto], a w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wyniosła 21,0 mies. [95%CI: 16,6; 24,7];
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki (HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], $p<0,001$);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu

z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=6,71 [95%CI: 3,52; 12,82], $p<0,00001$; RD=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p<0,00001$; NNT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]);

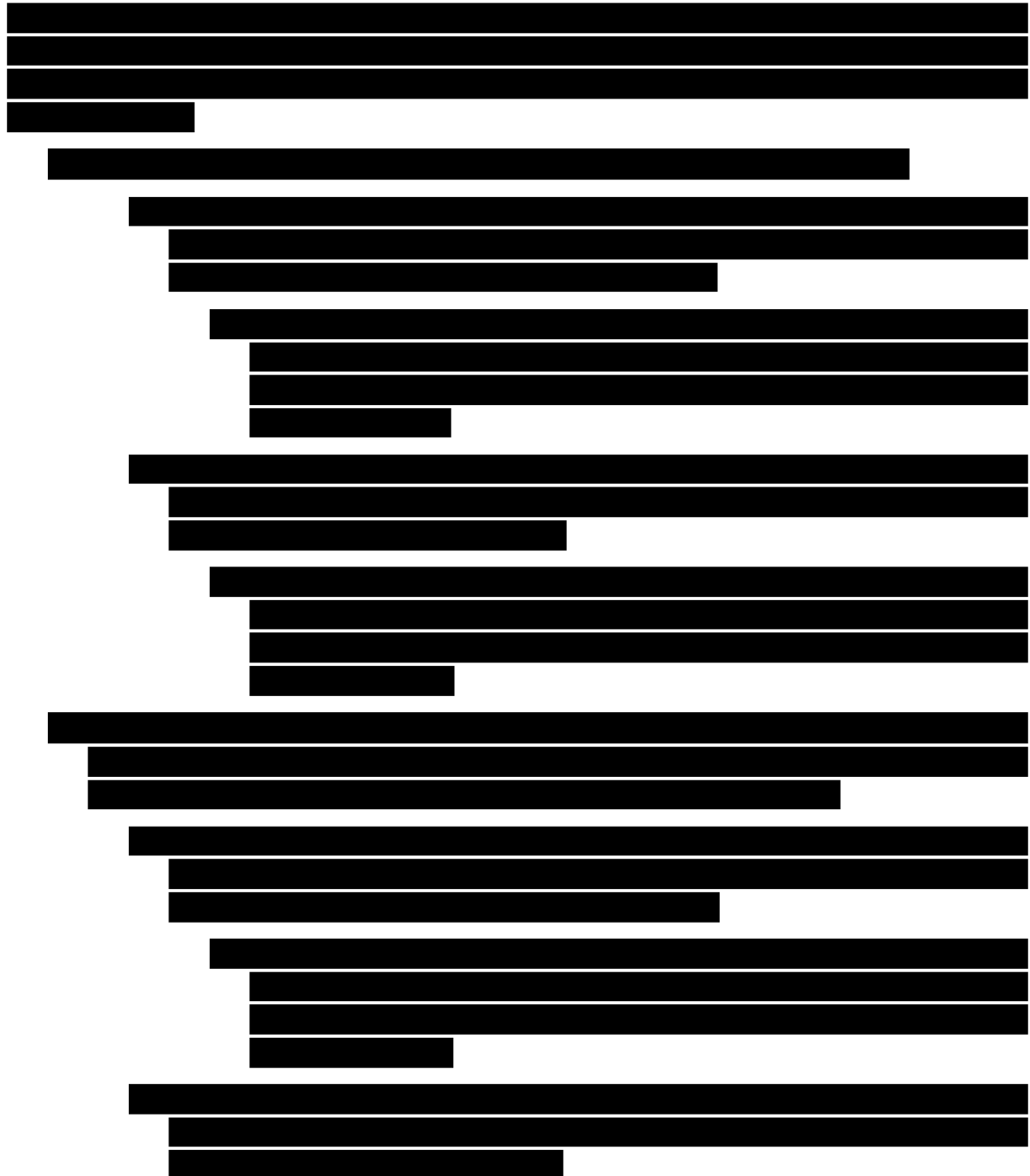
- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 30 miesiącach (OR=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p<0,00001$; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], $p<0,00001$; NNT_{34,1 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], $p<0,05$);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], $p=ns$).;
 - przedłużona obserwacja (mediana 34,1 mies.) wykazała zmniejszenie o 24% ryzyka zgonu w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], $p=ns$).

Analiza bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem na podstawie badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,13], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07], $p=ns$; NNH_{27,7 mies.}=na);
 - przedłużona obserwacja (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki (OR=0,64 [95%CI: 0,28; 1,46], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,14; 0,04], $p=ns$; NNH_{27,7 mies.}=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie OR=6,36 [95%CI: 0,75; 53,80], $p=ns$; RD=0,05 [95%CI: -0,0004; 0,10], $p=ns$; NNH_{27,7 mies.}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=1,06 [95%CI: 0,59; 1,89], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], $p=ns$; NNH_{27,7 mies.}=na);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 5 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=3,64 [95%CI: 0,74; 17,95], $p=ns$; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], $p=ns$; NNH_{27,7 mies.}=na);

- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,25 [95%CI: 1,27; 4,00], p=ns; RD=0,19 [95%CI: 0,06; 0,31], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 17]).

I+V vs V+G



[Redacted text block]

I+V vs FCR

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I+V vs BR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Na podstawie bezpośredniego porównania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem można wnioskować o istotnych statystycznie przewagach analizowanej interwencji w kontekście większości zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedłużonej obserwacji chorych potwierdzają wyniki analizy podstawowej i wskazują na wydłużenie długości życia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (wyniki nieistotne statystycznie).

Wyniki porównania [REDAKTOWANE] ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem wskazują na [REDAKTOWANE]

Porównanie z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem na podstawie [REDAKTOWANE]

W ramach porównania [REDAKTOWANE] analizowanej interwencji z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem wykazano [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę naturalne ograniczenia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wyniki analizy powinny być interpretowane z ostrożnością.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, [REDAKTOWANE] można również wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności obu terapii, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie finansowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności m. in. w odniesieniu do zwiększania długości życia w analizowanej populacji chorych. Zarówno ibrutinib, jak i wenetoklaks, to substancje czynne o ugruntowanej pozycji, finansowane od kilku lat ze środków publicznych w Polsce.

Słowa kluczowe

ibrutinib, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza kliniczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Wybór terapii podyktowany był wytycznymi praktyki klinicznej i jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Warszawa, 2022. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia, CLL</i>)
Interwencja (I)	ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR),• bendamustyna + rytuksymab (BR),• chlorambucyl + obinutuzumab (C+G),• wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>),• przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>),• ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>),• całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response rate</i>),• ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i>). Ocena bezpieczeństwa*: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• hematologiczne zdarzenia niepożądane• niehematologiczne zdarzenia niepożądane• zgony.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną;• badania wtórne;• badania oceniające efektywność praktyczną.

*w zakresie oceny bezpieczeństwa włączono badania, w których opisano wyniki w zakresie częstości występowania jeden co najmniej z wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej, w krajach Europy i Azji Północnej (PTOK 2020, Wołowicz 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów CLL stanowi 25% wszystkich białaczek (inne źródła podają również 30-40%; PTOK 2020) oraz około 70% wszystkich białaczek limfoidalnych (KRN). Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową szacuje się na ok. 4,2/100 000 rocznie (PTOK 2020, ESMO 2020) i wzrasta do ponad 30/100 000 rocznie u chorych w wieku >80 lat (ESMO 2020). Wg danych z projektu HEMACARE w Europie zachorowalność wynosi około 4,9 na 100 000 rocznie i jest większa u mężczyzn niż u kobiet (5,9 vs 4,0 nowych przypadków na 100 000 rocznie) (Sant 2010).

Współczynnik chorobowości na przewlekłą białaczkę limfocytową na świecie, zgodnie z danymi publikowanymi na stronie internetowej ORPHANET, wynosi 1-5/10 000 (Orphanet CLL). Według danych *The Global Cancer Observatory* z 2020 r., chorobowość białaczki na świecie oszacowano na 336 669 osób, w tym 75 870 osób w Europie (GLOBOCAN 2020). Przy założeniu, że CLL stanowi ok. 25% wszystkich białaczek (KRN), chorobowość CLL na świecie można oszacować na ok. 83 tys. osób.

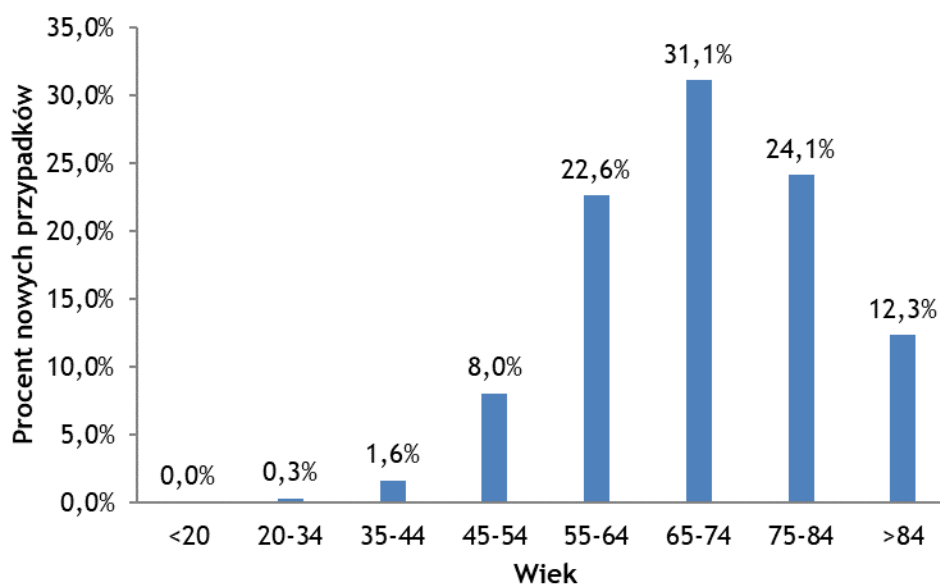
W porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi, białaczka zajmuje 14. miejsce pod względem liczby zachorowań (474 519 nowych przypadków) oraz 11. miejsce pod względem liczby zgonów (311 954 zgonów) (GLOBOCAN 2020).

Mediana wieku zachorowań wynosi 72 lata, a zachorowania u osób poniżej 30 r.ż. występują bardzo rzadko. Około 10% przypadków stanowią osoby w wieku <55 lat (Szczeklik 2019).

Według danych z amerykańskiego rejestru SEER, zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2022 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 20 160 nowych przypadków, co stanowi 1,1% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. W latach 1975-1999 wartość współczynnika zapadalności utrzymywała się na stałym poziomie, po 2000 roku obserwowano nieznaczny wzrost, a po 2009 roku spadek (NCI SEER).

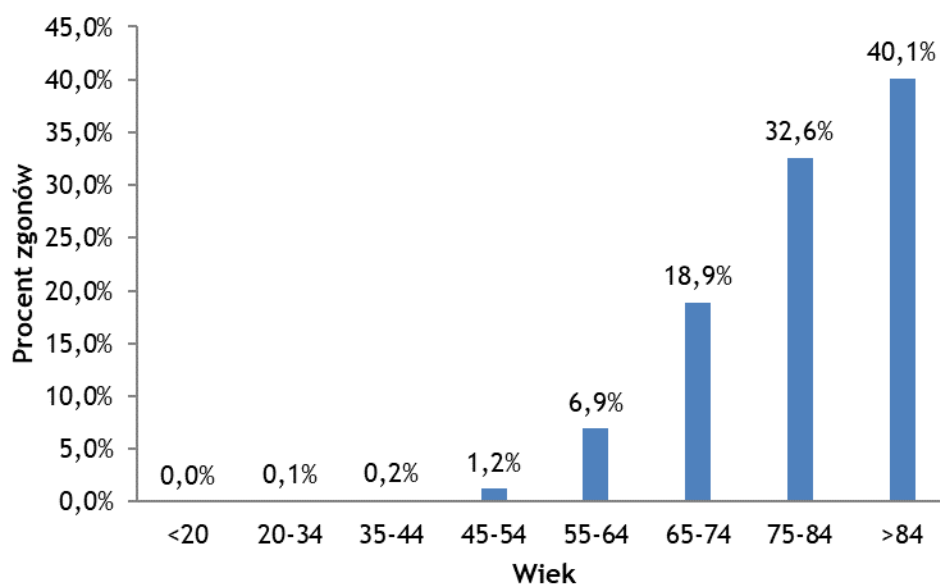
Na podstawie danych SEER z lat 2015-2019 roczny współczynnik zapadalności wynosił 4,7 na 100 000. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, w szczególności u mężczyzn rasy białej (NCI SEER). Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety (Szczeklik 2019) - roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,4/100 000, wśród mężczyzn 6,4/100 000, a wśród mężczyzn rasy białej 7,7/100 000. Ponadto, CLL najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata - mediana wieku w momencie diagnozy wg danych SEER wynosi 70 lat (NCI SEER). Na poniższym wykresie przedstawiono odsetki nowych przypadków CLL wg grupy wiekowej.

Rys. 1. Wiek chorych w momencie diagnozy CLL (na podstawie NCI SEER).



Liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w 2022 r. w Stanach Zjednoczonych oszacowano na 4 410 zgonów, co stanowi 0,7% wszystkich zgonów na choroby nowotworowe. Współczynnik zgonów oszacowano na 1,1 na 100 000 na podstawie liczby zgonów w latach 2016-2020. Wskaźniki śmiertelności z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej są wyższe u osób starszych - odsetek zgonów z powodu CLL jest najwyższy w grupie wiekowej 84+ (patrz poniższy wykres). Mediana wieku chorych z CLL w momencie zgonu wynosi 82 lat. Analogicznie jak w przypadku nowych zachorowań (patrz wyżej), współczynniki zgonów są wyższe u mężczyzn (1,6/100 000), w szczególności u mężczyzn rasy białej (1,8/100 000), niż u kobiet (0,7/100 000) (NCI SEER).

Rys. 2. Procent nowych zgonów z powodu CLL w zależności od wieku (na podstawie NCIE SEER).



Wyniki analizy danych przeprowadzonej w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych - baza analiz systemowych i wdrożeniowych” wskazuje, że w Polsce w 2014 r. zdiagnozowano 3 300 nowych przypadków CLL, co przekłada się na zarejestrowaną zachorowalność wśród osób dorosłych na poziomie 8,65/100 000 osób. Liczbę chorych na CLL w Polsce oszacowano na 14 700, a zarejestrowana chorobowość wyniosła 38,28/100 000. W 2014 r. wśród pacjentów z CLL mężczyźni i kobiety stanowili odpowiednio 55% i 45%. Mediana wieku pacjentów zgłaszanych za pomocą kodów CLL wyniosła 69 lat (zakres 20-101 lat), w tym: 71 (20-101) u kobiet i 68 (21-97) u mężczyzn (Lech-Marańda 2022).

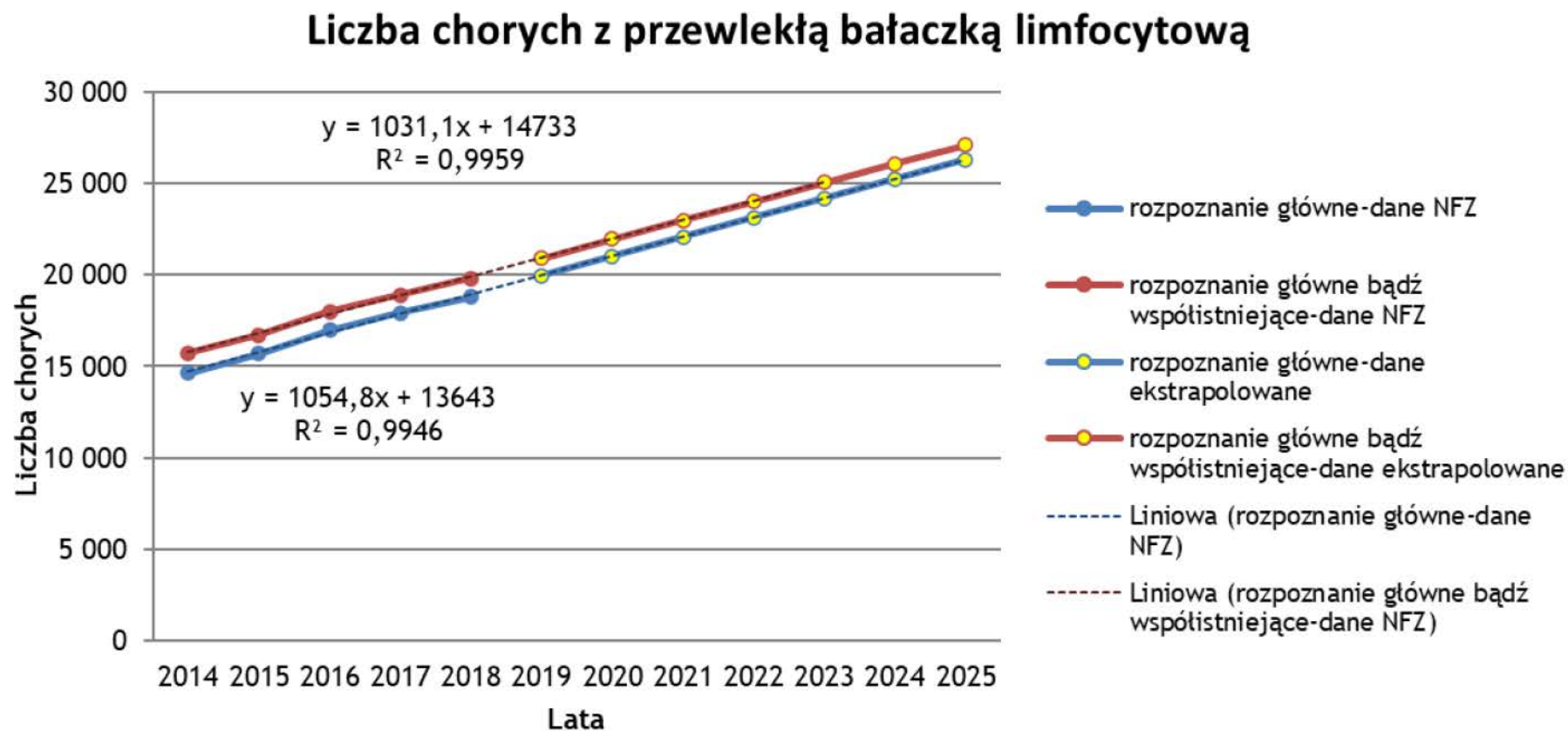
Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce liczebność chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z rozpoznaniem głównym w 2018 r. wyniosła 18 788, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 19 798. (AWA Imbruvica CLL 2019). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019).

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym	Liczba pacjentów z rozpoznaniem współistniejącym
2014	14 641	15 740
2015	15 686	16 707
2016	16 982	17 985
2017	17 940	18 902
2018	18 788	19 798

Na podstawie ekstrapolacji danych dotyczących liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (wg ICD-10: C91.1) w latach 2014-2018 oszacowano liczbę chorych z CLL w latach 2019-2024. Zgodnie z opinią analityków AOTMiT w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica CLL 2019) w prognozie uwzględniono wzrost liczby chorych (założono liniowy trend wzrostu).

Rys. 3. Liczba chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2014-2018 na podstawie danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019) oraz w latach 2019-2025 (dane ekstrapolowane).



W Krajowym Rejestrze Nowotworów dostępne są dane dotyczące zapadalności i śmiertelności z powodu białaczki limfatycznej (ICD-10: C.91) bez wyszczególnienia/zawężenia do przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C.91.1). W związku z tym wykorzystano dane KRN dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu białaczki limfatycznej, a liczbę zachorowań i liczbę zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi około 70% białaczek limfoidalnych (wg danych KRN) (patrz Tab. 3).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zapadalność na białaczkę limfatyczną i przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce stanowi odpowiednio ok. 1,18% i 0,83% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 r. wyniosła odpowiednio 2 023 i ok. 1 416 nowych zachorowań. Zapadalność na CLL u kobiet wyniosła ok. 608 nowych przypadków, a u mężczyzn - ok. 809 nowych przypadków, co stanowiło odpowiednio ok. 0,71% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory (KRN).

W 2019 r. śmiertelność z powodu białaczki limfatycznej i przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów wyniosła odpowiednio 1 344 i ok. 941 zgonów, co stanowiło odpowiednio 1,34% i 0,94% zgonów z powodu wszystkich nowotworów. Śmiertelność na CLL wśród kobiet wyniosła ok. 424 zgony, a wśród mężczyzn - ok. 517 zgonów, co stanowiło odpowiednio ok. 0,92% i 0,95% zgonów z powodu wszystkich nowotworów (KRN).

Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w latach 1999-2019 w Polsce (KRN).

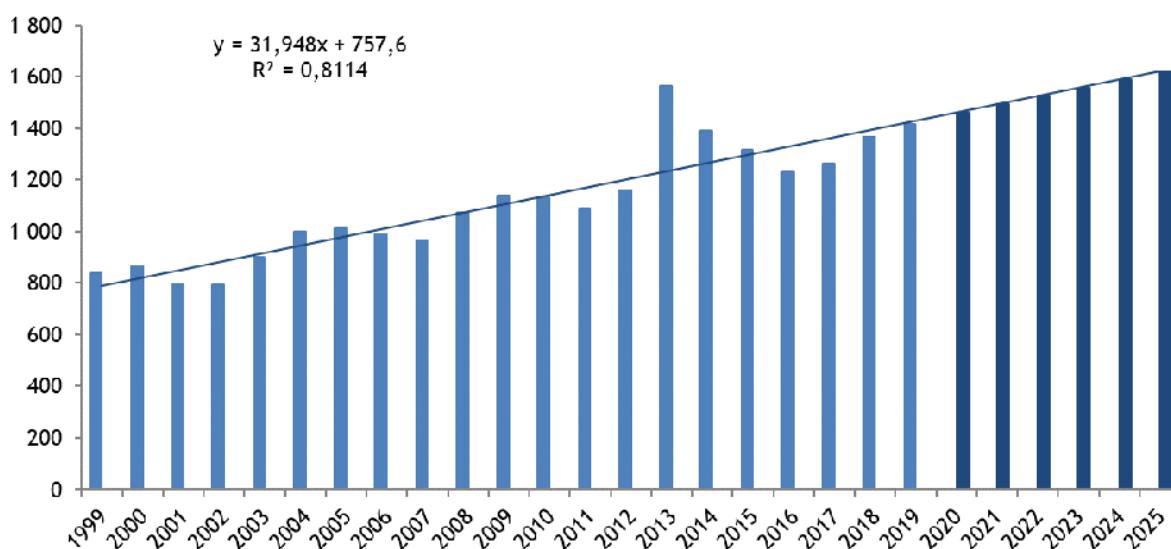
Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
1999	1 197	838	932	652
2000	1 237	866	978	685
2001	1 132	792	998	699
2002	1 131	792	1 047	733
2003	1 283	898	1 052	736
2004	1 427	999	1 098	769
2005	1 445	1 012	1 123	786
2006	1 415	991	1 184	829
2007	1 381	967	1 216	851
2008	1 531	1 072	1 210	847
2009	1 628	1 140	1 196	837
2010	1 614	1 130	1 216	851
2011	1 555	1 089	1 301	911
2012	1 658	1 161	1 254	878
2013	2 234	1 564	1 307	915
2014	1 989	1 392	1 201	841
2015	1 883	1 318	1 279	895
2016	1 754	1 228	1 334	934

Rok	Liczba zachorowań		Liczba zgonów	
	Białaczki limfatyczne	CLL*	Białaczki limfatyczne	CLL*
2017	1 801	1 261	1 284	899
2018	1 953	1 367	1 430	1001
2019	2 023	1 416	1 344	941

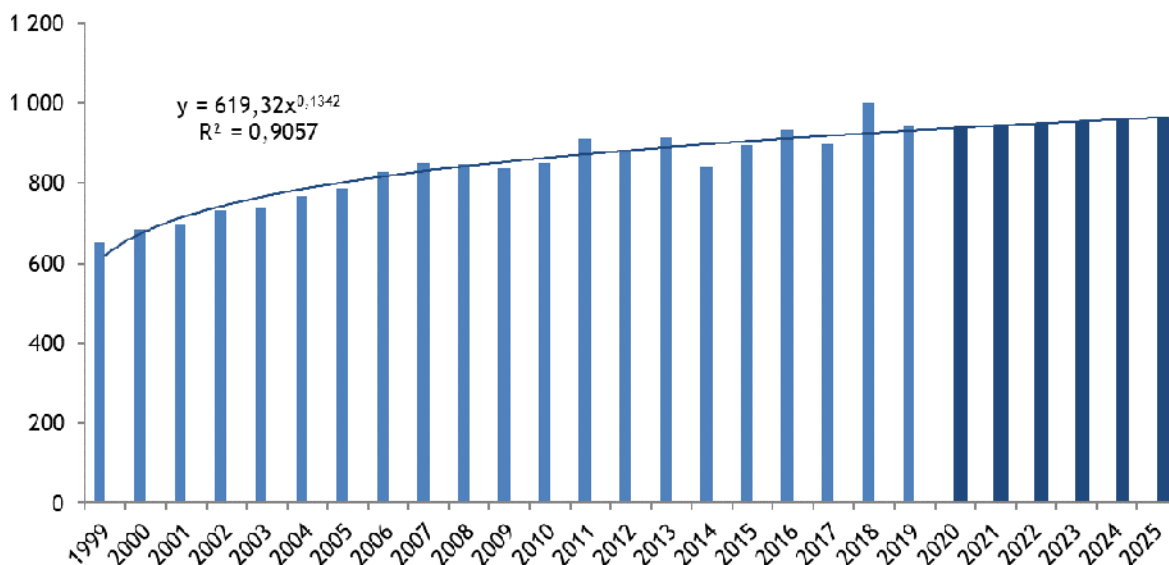
*oszacowano przy założeniu, że przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 70% wszystkich białaczek limfocytowych (KRN).

Dane dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2019 ekstrapolowano za pomocą trendu potęgowego na lata 2020-2025.

Rys. 4. Liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zachorowań w latach 2020-2025 w Polsce.



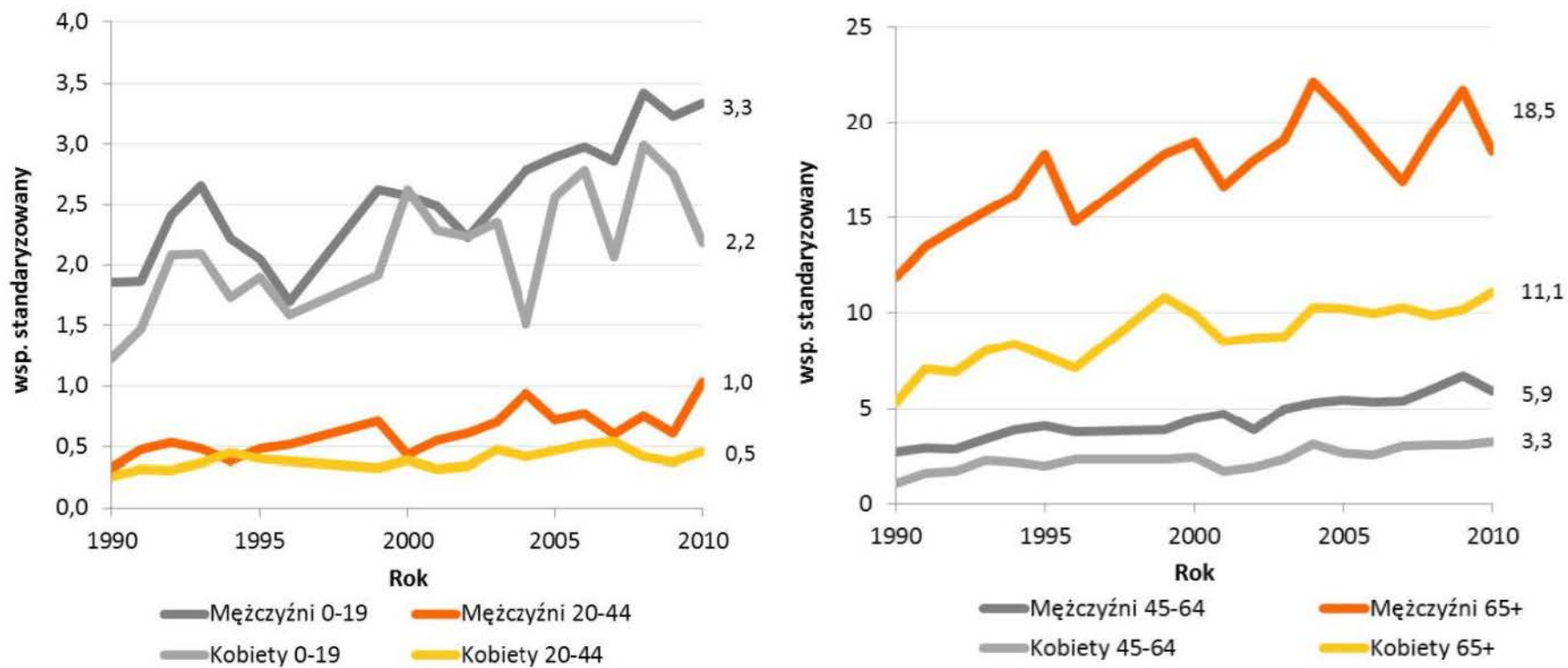
Rys. 5. Liczba zgonów z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN oraz przewidywania liczba zgonów w latach 2018-2023 w Polsce.



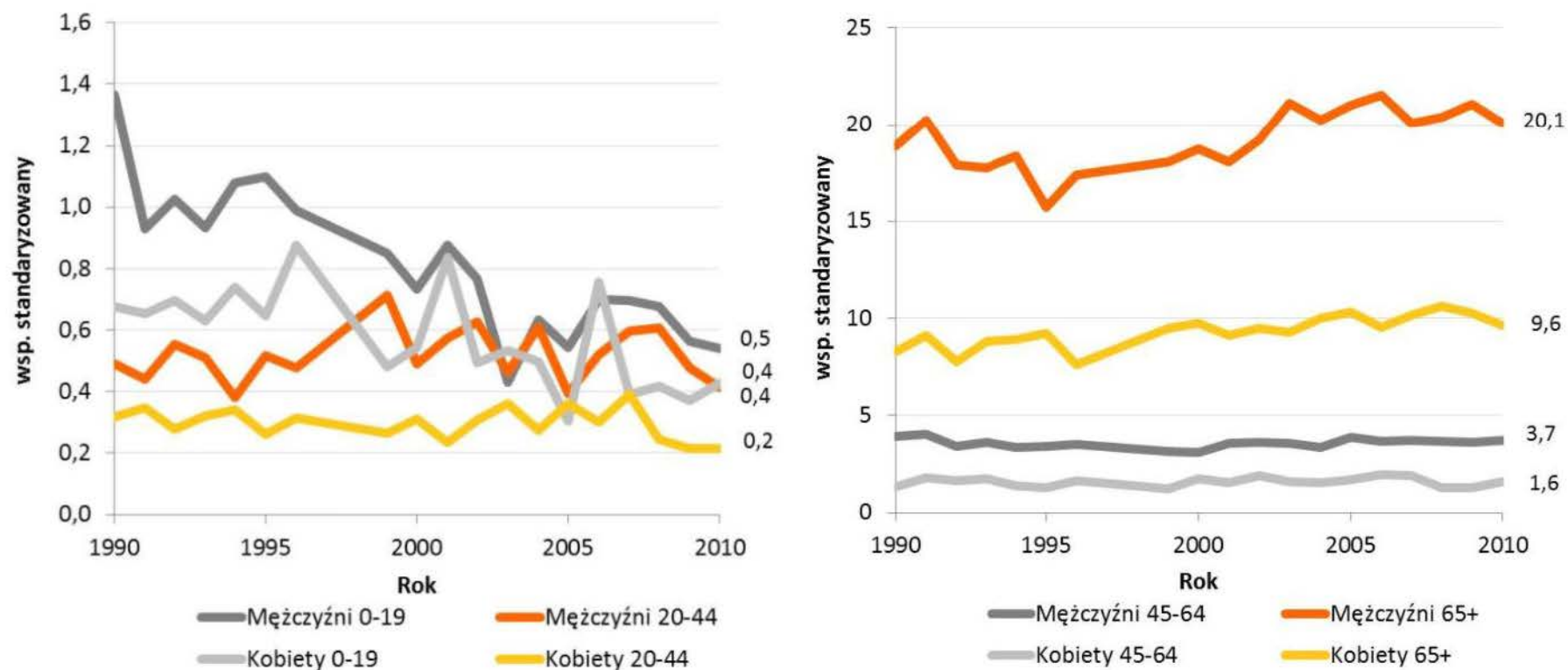
Zachorowalność na białaczkę limfatyczną wzrasta od początku lat 90. u obu płci. Zachorowalność u dzieci (0-19) w ostatnim dwudziestolecu wzrastała u obu płci. Wśród młodych dorosłych współczynniki zachorowalności wykazywały rosnącą tendencję u mężczyzn i plateau u kobiet. Wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) i starszym (powyżej 65 roku życia) zachorowalność charakteryzowała się rosnącą tendencją (patrz Rys. 6) (KRN).

Umieralność z powodu białaczki limfatycznej utrzymuje się od dwóch dekad na stałym poziomie u obu płci (około $2,5/10^5$ u mężczyzn i $1,2-1,3/10^5$ u kobiet). Umieralność z powodu białaczki limfatycznej zarówno u mężczyzn jak i kobiet charakteryzuje się stałym poziomem u młodych i w średnim wieku dorosłych oraz wśród najstarszych osób. Wśród dzieci (0-19 lat) notuje się znaczny spadek umieralności (patrz Rys. 7) (KRN).

Rys. 6. Trendy zachorowalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1980-2010 w wybranych grupach wiekowych.



Rys. 7. Trendy umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.



Wg danych przedstawiony w raporcie Biała Księga, opracowanych na podstawie danych KRN z 2013 r., białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) wśród nowotworów złośliwych zajmują 18. miejsce pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów (Raport Biała Księga 2017).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. (Leki stosowane w ramach chemioterapii) we wskazaniu C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) - są następujące produkty:

- bendamustyna,
- bleomycyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- idarubicyna,
- ifosfamid,
- karboplatyna,
- kladrybina,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- pegaspargaza,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna.

Dodatkowo w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w programie lekowym B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- ibrutynib,
- akalabrutynib,
- obinutuzumab
- wenetoklaks.

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w aneksie w *Analizie problemu decyzyjnego*.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie ibrutynibu w połączeniu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzanie kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

W pierwszej kolejności do analizy włączano również prace, w których ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania ze wspólną dla ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, lub badania dla komparatorów spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową;

Interwencja (I):

- ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL).

Komparatory (C):

- fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. *complete response rate*),
- ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*).

W ramach oceny bezpieczeństwa¹:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa).

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,

¹ W zakresie oceny bezpieczeństwa włączono badania, w których opisano wyniki w zakresie częstości występowania co najmniej jednego z wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych.

- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia ibrutinibem,
- mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych I+V),
- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),
- badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia² lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia),
- nieadekwatny cel badania,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 08 listopada 2022 r;
- EMBASE z datą odcięcia 08 listopada 2022 r;
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 08 listopada 2022 r;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 08 listopada 2022 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 08 listopada 2022 r), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

² Nie wykluczono badań, w których populację stanowili chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub małym chłoniakiem limfocytowym (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*). SLL jest typem chłoniaka podobnym do CLL o podobnym postępowaniu (IHIT).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 08 listopada 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 4,

Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W bazach PubMed i EMBASE uwzględniono zapytania dotyczące randomizowanych badań klinicznych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej, natomiast w bazach *the Cochrane Library* i CRD ze względu na mniejszą liczbę trafień, nie zastosowano ograniczenia dotyczącego typu publikacji.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania ibrutinibu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem schematów FCR, BR i V+G. W związku z tym przeprowadzono dodatkowo przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych dla wyżej wymienionych komparatorów, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Strategię wyszukiwania badań umożliwiających porównanie pośrednie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wybranych komparatorów przedstawiono w aneksie 14.1.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	249 485
#2	leukemia	360 224
#3	leukem*	363 137
#4	leukaemia	360 224
#5	leukaem*	43 914
#6	leucaemia	71
#7	leucaem*	153
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	376 844
#9	lymphocytic	798 770
#10	#8 AND #9	78 039
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	80 414
#12	Lymphocytic Leukemia	99 448
#13	#10 OR #11 OR #12	127 726
#14	chronic	1 621 355
#15	#13 AND #14	38 137
#16	CLL	17 422
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 270
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	27 456
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	40 529
#20	ibrutinib [NM]	1 749
#21	ibrutinib	3 292
#22	PCI 32765 [NM]	1 749
#23	PCI 32765	3 298
#24	PCI32765	3 298
#25	PCI-32765	3 298
#26	Imbruvica	3 294
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3 300
#28	venetoclax [NM]	1 204
#29	venetoclax	2 296
#30	Venclyxto OR Venclexta	2 297
#31	#28 OR #29 OR #30	2 297
#32	#19 AND #27 AND #31	341
#33	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 577 478
#34	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR	613 753

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	<p>(systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])</p>	
#35	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	3 348 531
#36	#33 OR #34 OR #35	4 952 642
#37	#32 AND #36	130

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 08.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	421 734
#2	leukemia	558 043
#3	leukem*	568 393
#4	leukaemia	54 684
#5	leukaem*	59 238
#6	leucaemia	115
#7	leucaem*	230
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	579 060
#9	lymphocytic	119 368
#10	#8 AND #9	50 869
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	150 279
#12	'lymphocytic leukemia'	39 897
#13	#10 OR #11 OR #12	159 340
#14	chronic	2 306 603
#15	#13 AND #14	65 515
#16	CLL	33 942
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	51 693
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	31 006
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	78 291
#20	'ibrutinib'/exp	10 497
#21	ibrutinib	10 987
#22	'pci 32765'/exp	10 497
#23	'pci 32765'	459
#24	'pci32765'	217
#25	'pci-32765'	459
#26	Imbruvica	314
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	11 046
#28	'venetoclax'/exp	8 221
#29	venetoclax	8 552
#30	Venclyxto OR Venclexta	126
#31	#28 OR #29 OR #30	8 554
#32	#19 AND #27 AND #31	1 712
#33	#32 AND [randomized controlled trial]/lim	87
#34	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 409 708
#35	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR	409 752

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	
#36	#34 AND #35	326 709
#37	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	507 337
#38	#36 OR #37	606 965
#39	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	2 765 223
#40	#38 OR #39	3 225 912
#41	#32 AND #40	390
#42	#33 OR #41	441
#43	#42 AND [embase]/lim	440

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 08.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	5 093
#2	leukemia	16 837
#3	leukem*	16 200
#4	leukaemia	16 840
#5	leukaem*	2 551
#6	leucaemia	78
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17 096
#9	lymphocytic	2 912
#10	#8 AND #9	2 284
#11	lymphocytic leukemia	2 278
#12	#10 OR #11	2 284
#13	chronic	173 377
#14	#12 AND #13	1 937
#15	CLL	1 706
#16	chronic lymphocytic leukemia	1 937
#17	#14 OR #15 OR #16	2 298
#18	ibrutinib	724
#19	pci 32765	34
#20	pci-32765	34
#21	pci32765	1
#22	Imbruvica	30
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	728

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████)

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (██████) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,

- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

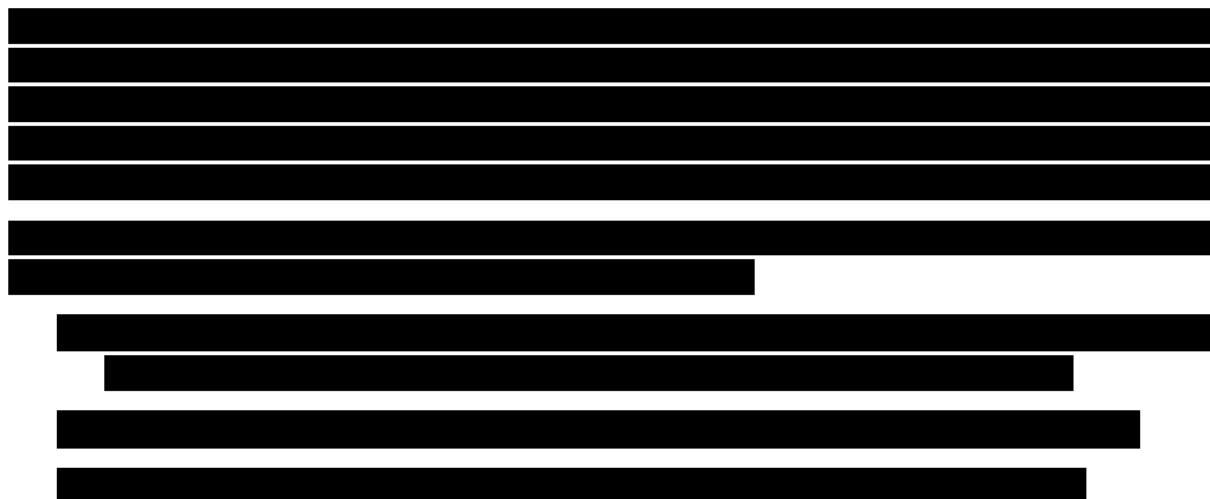
3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010 i w programie RevMan wersja 5.3.5.



4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 08 listopada 2022 r. (patrz rozdz. 3.1.1, 3.3).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz 14.7). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem z wybranymi komparatorami (schemat C+G, schemat V+G, schemat FCR i schemat BR) poszukiwano badań umożliwiających porównań pośrednich.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 6.1) ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 23 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu

z obinutuzumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW).

Do analizy włączono dodatkowo 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019). Badania te zostało opisane w rozdz. 8 jako dodatkowe dowody naukowe.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano potencjalny komparator pośredni, tj. schemat C+G (chlorambucyl + obinutuzumab).

W toku przeszukiwań baz danych pod kątem badań pierwotnych dla schematów V+G, FCR i BR 807 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 41 prac zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w aneksie 0).

Do analizy włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, umożliwiające porównanie pośrednie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (██████████).

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym w celu przeprowadzenia porównania I+V z wybranymi komparatorami (FCR i BR) wykorzystano ██████████

W przypadku porównania ze schematem FCR ██████████
██████████
██████████
██████████

Porównanie pośrednie I+V ze schematem BR przeprowadzono w oparciu o ██████████
██████████

Ostatecznie do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano ██████████
██████████

██████████
██████████
██████████

[REDAKTOWANE]

Wyniki porównania z wybranymi komparatorami (V+G, FCR i BR) przedstawiono na podstawie

[REDAKTOWANE]

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem przedstawiono w rozdz. 6.1.

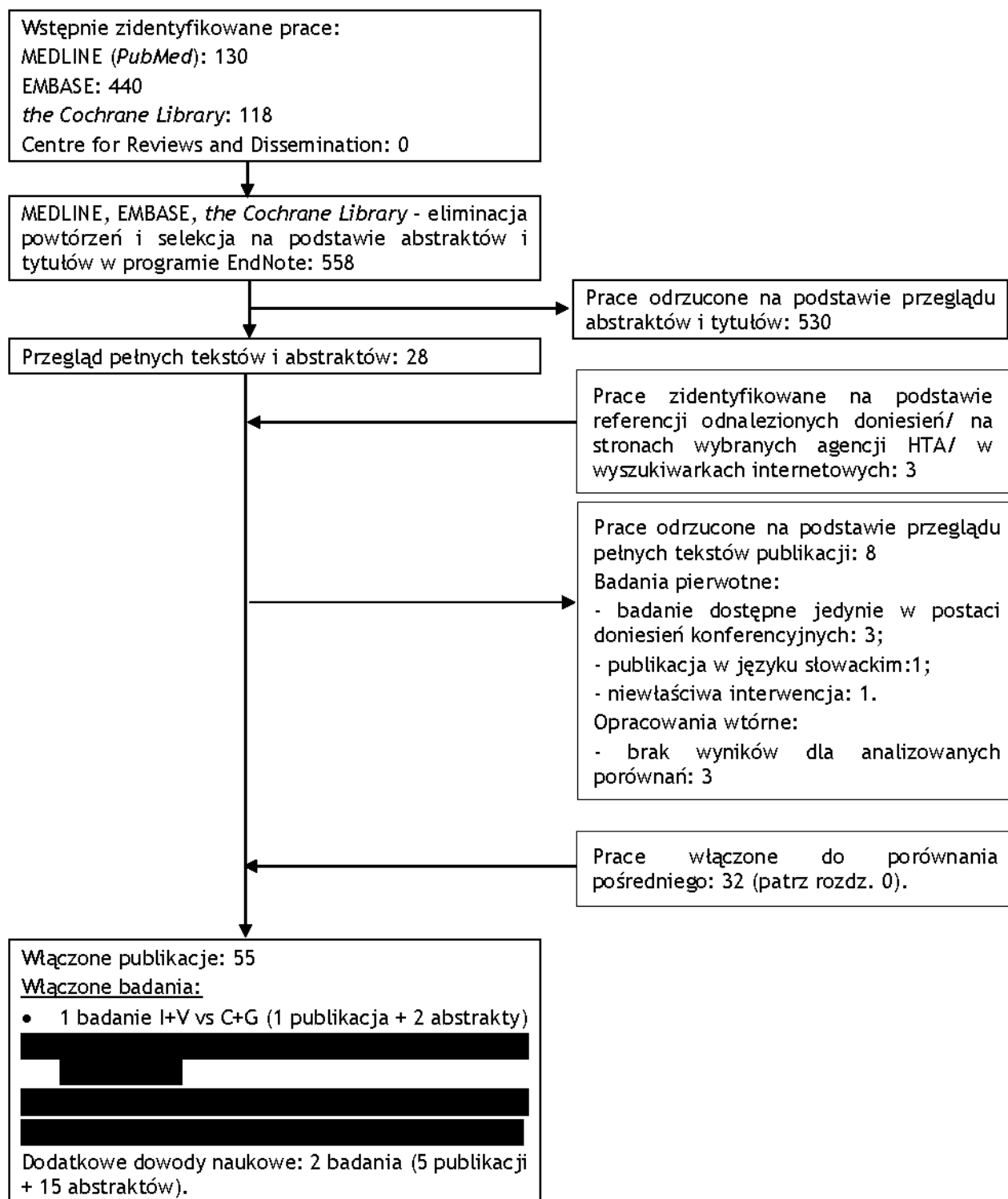
Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.7

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III porównujące bezpośrednio stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (badanie GLOW) oraz badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (badania CAPTIVATE i Jain 2019; patrz rozdz. 8).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem. Porównania pośrednie przeprowadzone zostały z uwzględnieniem następujących badań:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Włączone do analizy badania były [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do badań [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

W badaniach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono jedynie ramiona badań, w których chorzy przyjmowali analizowaną interwencję (I+V) lub komparatory (C+G, V+G, FCR i BR).

Do badań włączono od 105 do 282 chorych (w analizowanych ramionach).

We wszystkich badaniach leczenie podawano w 28-dniowych cyklach. W badaniu GLOW w ramieniu I+V podawano ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 cykli. Od 4. cyklu podawano wenetoklaks początkowo wg schematu miareczkowania dawki przez 5 tygodni (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 400 mg raz dziennie przez 7 dni), a następnie w dawce 400 mg raz dziennie (łącznie 12 cykli). W ramieniu komparatora, tj. C+G, chorzy przyjmowali obinutuzumab w dawce 1000 mg/d dożylnie 1. (lub 100 mg 1. dnia i 900 mg 2. dnia), 8. i 15. dnia 1. cyklu i 1. dnia od 2 do 6 cyklu oraz chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg masy ciała 1. i 15. dnia każdego cyklu (łącznie 6 cykli).

W badaniu [REDACTED]

W badaniach [REDACTED]

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- GLOW: 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022);

Głównym punktem końcowym w badaniach klinicznych włączonych do analizy było przeżycie wolne od progresji (PFS), a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m. in. przeżycie

całkowite (OS), ogólną i całkowitą odpowiedź na leczenie, ocenę minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym i krwi obwodowej oraz bezpieczeństwo.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach GLOW, ██████████ została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a w badaniu ██████████

██████████ W ocenie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
I+V vs C+G							
GLOW	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	Równoległe	67 ośrodków w 14 krajach*	211 pacjentów	mediana - 27,7 mies./34,1 mies. (publikacja Kater 2022)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL	I+V**, N=106 C+G***, N=105
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

IWCLL-*International Workshop on CLL*; CLL-przewlekła białaczka limfocytowa; SLL-chłoniak z małych limfocytów; I+V - ibrutinib + wenetoklaks; C+G - chlorambucyl + obinutuzumab; [REDACTED]

[REDACTED] *Belgia, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Izrael, Holandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone; **ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 (28-dniowych) cykli + wenetoklaks od 4 cyklu w schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni (20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 400 mg raz dziennie przez 7 dni), a następnie w dawce 400 mg raz dziennie (łącznie 12 cykli); ***obinutuzumab w dawce 1000 mg/d dożylnie 1. (lub 100 mg 1. dnia i 900 mg 2. dnia), 8. i 15. dnia 1. cyklu i 1. dnia cykli od 2 do 6 + chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg masy ciała 1. i 15. dnia każdego cyklu (łącznie 6 28-dniowych cykli); [REDACTED]

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
I+V vs C+G						
GLOW	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Janssen Research & Development, LLC.</i>	tak*	H: <i>superiority</i>	tak
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I+V - ibrutinib + wenetoklaks; C+G - chlorambucyl + obinutuzumab; [REDACTED] bd-brak danych; *ocenę skuteczności oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; [REDACTED]

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania GLOW i ██████████ zostały oceniono na 2 punkty, a badania ██████████ na 3 punkty w skali Jadad. Ocena wynika z braku opisu procesu randomizacji i/lub braku zaślepienia badań.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (wszystkie badania), „Ukrycie kodu randomizacji” (badania GLOW i ██████████) oraz „Selektywne raportowanie” (badanie ██████████).

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
I+V vs C+G					
GLOW	1*	0	1	2	IIA
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█

*brak opisu randomizacji.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
I+V vs C+G							
GLOW	niskie*	nieznane**	nieznane***	niskie^	niskie^^	niskie^^^	niskie#

*randomizacja stratyfikowana/blokowa; **brak opisu procesu randomizacji; ***brak zaślepienia badaczy i pacjentów; ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ^punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria m. in. IWCLL i były oceniane przez niezależną komisję; ^^różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$; ^^opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu;

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
I+V vs C+G		
GLOW	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy w wieku ≥ 65 lat lub w wieku 18-65 lat z CIRS >6 i/lub kliresem kreatyniny (CrCl) <70 ml/min; • CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL*; • choroba mierzalna węzłów chłonnych (tomografią komputerową) zdefiniowana jako najdłuższa średnica $>1,5$ cm w przypadku co najmniej jednego z węzłów chłonnych; • ECOG ≤ 2; • prawidłowe funkcje narządów**; • u kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążyowego o wysokiej czułości; • u kobiet w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej, najlepiej niezależnej metody kontroli urodzeń**; • u mężczyzn wyrażenie zgody na stosowanie barierowej metody antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku; • pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> • poprzednia terapia przeciwbiałaczkowa CLL lub SLL; • obecność del17p*** lub mutacji TP53 (jeśli znana); • poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki leku; • zaburzenia krzepnięcia (choroba von Willebranda lub hemofilia); • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub zespół Richtera; • indywidualny wynik zaburzenia/upośledzenia narządu CIRS=4, z wyjątkiem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, ograniczający możliwość leczenia w badaniu; • niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość (dodatni wynik Coombsa przy braku hemolizy nie wyklucza udziału w badaniu); • przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w dawce większej niż 20 mg/d prednizonu lub jednego odpowiednika w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania; • przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • historia chorób nerek, neurologicznych, psychiatrycznych, endokrynologicznych, metabolicznych, immunologicznych lub wątroby, które w ocenie badacza miałyby niekorzystny wpływ na udział w badaniu; • aktywne, klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby klasy B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh; • niekontrolowane, aktywne zakażenie ogólnoustrojowe lub jakakolwiek

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>zagrożająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezdolność lub trudności w połykaniu tabletek/kapsulek, zespół złego wchłaniania lub jakakolwiek choroba lub stan chorobowy mający wpływ na czynność przewodu pokarmowego; • aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; • antykoagulacja warfaryną lub antagonistami witaminy K lub trwające leczenie silnymi inhibitorami cytochromu (CAP) P450 3A; • pozytywny wynik HIV w wywiadzie lub podczas badań przesiewowych; • ujemny wynik PCR u osób z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, antygenowi powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C; • alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej lub rasbirykację;
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted]
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [Redacted] 	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

IWCLL-International Workshop on CLL; CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (ocena chorób współistniejących u chorych na nowotwory; skala od 0 do 56, gdzie większy wynik wskazuje na większe

upośledzenie narządów); *szczegółowe kryteria IWCCCL dotyczące kwalifikacji do leczenia CLL zostały przedstawione w protokole do badania GLOW; **szczegółowe informacje odnośnie kryteriów kwalifikacji opisano w protokole do badania GLOW; ***testowanie przy użyciu hybrydyzacji in situ (FISH);

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu [REDACTED] a w badaniach GLOW, [REDACTED] - chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów.

W badaniach GLOW, [REDACTED] chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem lub chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (badanie GLOW), [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu [REDACTED]

Do analizowanych badań włączono dorosłych chorych, przy czym do badań [REDACTED]

[REDACTED] a do badań GLOW i [REDACTED] chorych starszych (median wieku odpowiedni 71 lat i 72 lata) w złym stanie zdrowia (klirens kreatyniny <70 ml/min i CIRS na poziomie 8-9 w zależności od ramienia). We wszystkich badaniach włączonych do analizy większość stanowili mężczyźni (odsetek mężczyzn wynosił 56%-74% w zależności od ramienia).

Chorzy wysokiego ryzyka (stopień III lub IV) wg skali Rai stanowili ok. 41%-57% (w zależności od ramienia) w badaniach GLOW, [REDACTED]. W badaniu [REDACTED] We wszystkich badaniach stopień zaawansowania choroby określono w skali Bineta (chorzy w stadium C wg skali Bineta stanowili ok. 39-45% chorych w zależności od ramienia i badania).

We wszystkich badaniach, z wyjątkiem [REDACTED], wykluczono chorych z delecją 17. Chorzy bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV)⁴ stanowili ponad

⁴ Status mutacji IGHV jest jednym z czynników o największym znaczeniu rokowniczym w CLL. Nieobecność mutacji (uIGHV) jest związana z krótkim przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz całkowitym przeżyciem.

połowę (51%-75% w zależności od ramienia i badania) we wszystkich analizowanych badaniach.

W zakresie większości parametrów proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Wyjątek stanowiły następujące parametry:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych (GLOW, [Redacted]), uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tab. 13. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.

Charakterystyka pacjentów	GLOW		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	I+V (N=106)	C+G (N=105)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek, lata, mediana (zakres)	71 (47-93)	71 (57-88)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek ≥75 lat, n (%)	35 (33,0)	37 (35,2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek ≥60 lat, n (%)	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wiek >65 lata, n (%)	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mężczyźni, n (%)	59 (55,7)	63 (60,0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas od momentu diagnozy, mies., mediana (zakres)	35,8 (0,5-227,8)	35,4 (0,7-178,8)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CIRS, mediana (zakres)	9 (1-20)	8 (0-22)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CIRS >6, n (%)	74 (69,8)	61 (58,1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CrCl, ml/min, mediana (zakres)	66,5 (34,0-168,1)	63,2 (32,3-180,9)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CrCl <70ml/min, n (%)	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień zaawansowania	55 (57,3)	53 (52,5)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Charakterystyka pacjentów	GLOW		██████████		██████████		██████████	
	I+V (N=106)	C+G (N=105)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
III lub IV w skali Rai, n (%)								
Delecja 11q, n (%)	20 (18,9)	18 (17,1)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Delecja 17p, n (%)	0	0	██████████	██████████	██████████	█	█	█
Mutacja TP53, n (%)	7 (6,6)	2 (1,9)	██████████	██████████	█	█	█	█
ECOG, n (%)								
0	35 (33,0)	39 (37,1)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1	58 (54,7)	54 (51,4)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2	13 (12,3)	12 (11,4)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3	0	0	██████████	█	█	█	█	█
Stadium zaawansowania w skali Bineta, n (%)								
A	7/96 (7,3)	8/101 (7,9)	██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
B	46/96 (47,9)	53/101 (52,5)	██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
C	43/96 (44,8)	40/101 (39,6)	██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
Status IGHV, n (%)								
Mutacja	27 (25,5)	27 (25,7)	██████████	██████████	██████████	██████████	█	█
Brak mutacji	55 (51,9)	54 (51,4)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Nieznany/ nieoceniany	24 (22,6)	24 (22,9)	██████████	██████████	█	█	█	█
Ryzyko TLS								

Charakterystyka pacjentów	GLOW		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	I+V (N= 106)	C+G (N= 105)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niskie	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Umiarkowane	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysokie	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

TLS-zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*);

[REDACTED]

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
I+V vs C+G		
GLOW	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji* 	<ul style="list-style-type: none"> niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)** w szpiku kostnym i we krwi obwodowej***; ogólna odpowiedź na leczenie; całkowita odpowiedź na leczenie; przeżycie całkowite; czas do kolejnej terapii; bezpieczeństwo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

*uzupełniająco przeprowadzono analizę PFS w ocenie badacza [redacted]
[redacted] ***ocena za pomocą sekwencjowania nowej generacji lub cytometrii przepływowej; [redacted]

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania

Poniżej przedstawiono przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach GLOW i [redacted].

Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach GLOW i ██████.

Badanie	mITT / ITT, N	Ukończ. badania/ kontynuacja leczenia, n (%)	Przerwanie badania/ leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania/leczenia, n (%)							
				Zdarzenia niepożądane	Progresja choroby	Zgon	Wycofanie się przez pacjenta	Decyzja badacza	Nieprzestrzeganie protokołu	Wycofanie przez badacza	Inne
GLOW											
I+V	106	82 (77,4)	24 (22,6)	11 (10,4)	3 (2,8)	4 (3,8)	4 (3,8)	2 (1,9)	0	0	0
C+G	105	100 (95,2)	5 (4,8)	2 (1,9)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
█████											
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████											
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████

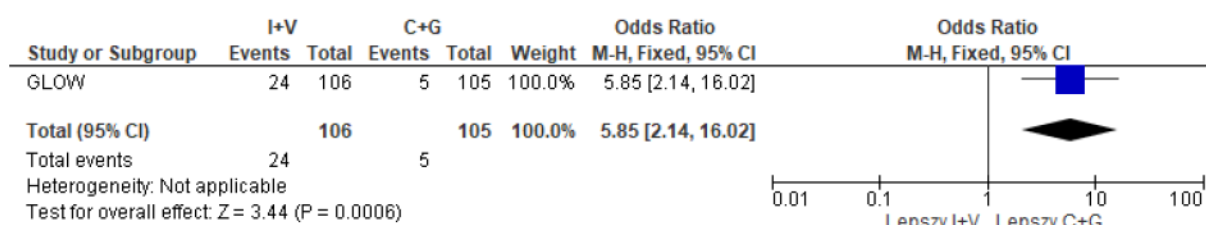
Badanie GLOW

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) odsetek chorych, którzy nie ukończyli leczenia był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=5,85 [95%CI: 2,14; 16,02], p=0,0006; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], p<0,0001; NNH_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 11]).

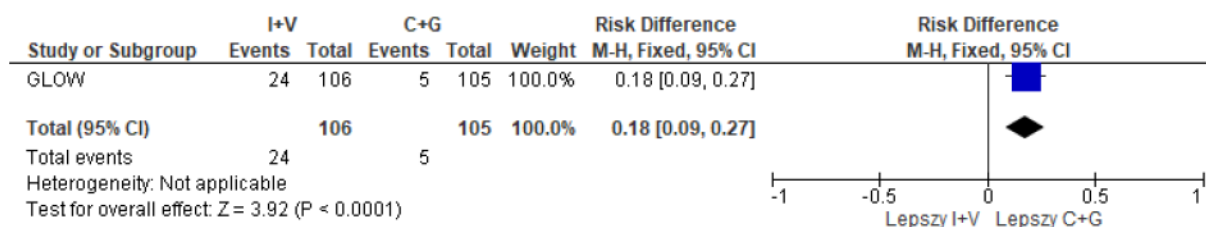
Tab. 16. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW.

Punkt końcowy	N _i /N _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	106/105	5,85 [2,14; 16,02]	0,0006	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	5 [3; 11]

Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW (OR).



Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW (RD).



W grupie chorych leczonych I+V 4 chorych (2 chorych po progresji CLL i 2 chorych po transformacji Richtera) wymagało kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Z kolei w grupie chorych leczonych C+G 27 chorych (25 chorych po progresji CLL i 2 chorych po transformacji Richtera) wymagało kolejnej terapii przeciwnowotworowej. W grupie I+V żaden z chorych otrzymujących kolejną linię leczenia nie miał mutacji TP53, jeden chory ukończył 15 cykli leczenia z odstępem pomiędzy terapiami wynoszącym 13 miesięcy i jeden chory przerwał leczenie I+V w 7 cyklu ze względu na spodziewaną progresję choroby. W grupie C+G, 22 chorych otrzymało w kolejnej linii inhibitor kinazy Brutona (21 chorych ibrutynib i 1 chory akalabrutynib).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03462719	A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL).	Badanie włączone do przeglądu. GLOW do
NCT02910583	Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (Captive).	Badanie włączone do przeglądu. CAPTIVATE do

Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2017-004699-77	A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL).	Badanie włączone do przeglądu. GLOW do
2016-002293-12	Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma	Badanie włączone do przeglądu. CAPTIVATE do

5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) (badanie GLOW).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem.

Porównanie [REDAKTOWANE] z wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem możliwe było poprzez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym porównanie I+V z FCR przedstawiono z uwzględnieniem

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Porównanie [REDAKTOWANE] I+V z BR przeprowadzono z wykorzystaniem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),

- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie,
- ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym i we krwi obwodowej.

Analiza skuteczności klinicznej w badaniach GLOW, [REDAKTOWANO] została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a w badaniu [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

5.1 I+V vs C+G

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) na podstawie badanie GLOW przedstawiono w poniższych tabelach.

Mediana okresu obserwacji w badaniu GLOW wyniosła 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022). W analizie przedstawiono wyniki dla obu okresów obserwacji.

Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie wolne od progresji choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji w ocenie badacza, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji po 2 latach (24 mies.), n** (%)
GLOW	*	HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], p<0,001	HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], p<0,05	
I+V	106	nie osiągnięto [31,2; nie osiągnięto]	bd	89 (84)
C+G	105	21,0 [16,6; 24,7]	bd	46 (44)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; bd-brak danych; *mediana okresu obserwacji: 27,7 mies.; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie wolne od progresji choroby cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji, mies., mediana [95%CI]	Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji po 30 mies., n** (%)
GLOW	**	HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], p<0,001	
I+V	106	bd	86 (81)
C+G	105	bd	38 (36)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; bd-brak danych; *mediana okresu obserwacji: 34,1 mies.; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	uMRD w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź [^] , n** (%)	uMRD w szpiku kostnym - 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n** (%)	uMRD w szpiku kostnym - 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n** (%)
GLOW				
I+V	106	59 (56)	55 (52)	58 (55)
C+G	105	22 (21)	18 (17)	41 (39)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; *metoda sekwencjonowania nowej generacji; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; [^]w dowolnym punkcie analizy.

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	uMRD w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź [^] , n** (%)	uMRD w szpiku kostnym - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n** (%)	uMRD we krwi obwodowej - najlepsza odpowiedź [^] , n** (%)	uMRD we krwi obwodowej - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n** (%)
GLOW	**				
I+V	106	72 (68)	60 (57)	85 (80)	65 (61)
C+G	105	24 (23)	17 (16)	49 (47)	43 (41)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; *metoda cytometrii przepływowej; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; [^]w dowolnym punkcie analizy.

Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - odpowiedź na leczenie*.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Ogólna odpowiedź na leczenie, n** (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie [^] , n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie [^] w ocenie badacza, n** (%)
GLOW				
I+V	106	92 (87)	41 (39)	48 (45)
C+G	105	89 (85)	12 (11)	14 (13)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; *ocena niezależnej komisji, jeśli nie wskazano inaczej; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji; [^]w tym całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego.

Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - odpowiedź na leczenie.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Częściowa odpowiedź na leczenie*, n** (%)	Choroba stabilna, n** (%)	Progresja choroby, n** (%)
GLOW				
I+V	106	51 (48)	8 (8)	2 (2)
C+G	105	77 (73)	13 (12)	2 (2)

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; *w tym częściowa odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego; **obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie całkowite.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Przeżycie całkowite*, mies. mediana [95%CI]	Przeżycie całkowite**, mies. mediana [95%CI]
GLOW		HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], p=ns	HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], p=ns
I+V	106	bd	bd
C+G	105	bd	bd

I+V-ibrutinib + wenetoklaks, C+G-chlorambucyl + obinutuzumab; bd-brak danych; *mediana okresu obserwacji: 27,7 mies.; **mediana okresu obserwacji: 34,1 mies.

5.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) mediana przeżycia całkowitego (stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowanego jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) nie została osiągnięta [95%CI: 31,2 mies.; nie osiągnięto], a w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wyniosła 21,0 mies. [95%CI: 16,6; 24,7]. Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych I+V w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych C+G (HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], $p<0,001$).

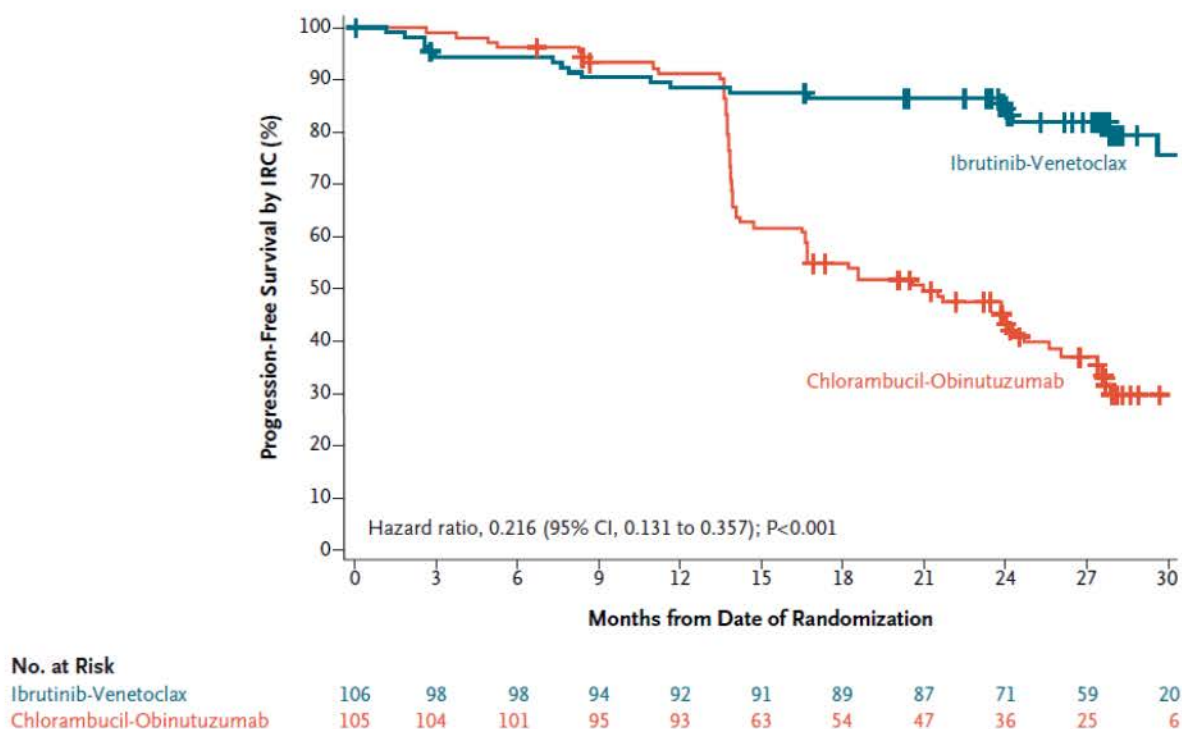
Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki (HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], $p<0,001$).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji.

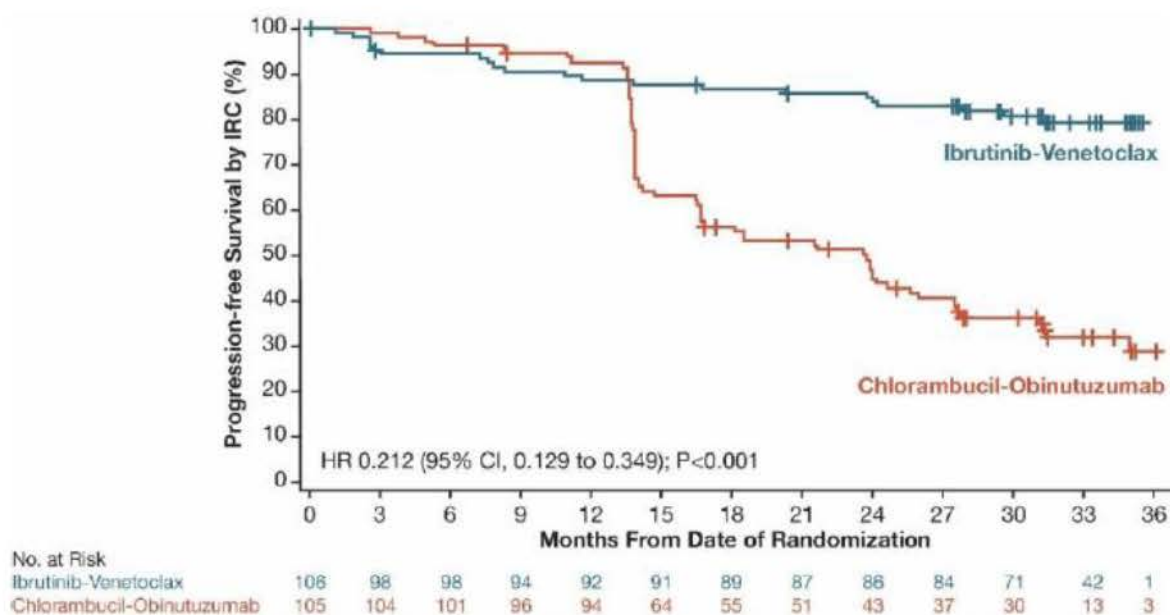
Punkt końcowy	N _i /N _k	I+V, mies., mediana [95% CI]	C+G, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
PFS po 23 mies.	106/105	nie osiągnięto [31,2; nie osiągnięto]	21,0 [16,6; 24,7]	0,216 [0,131; 0,357]	<0,001
PFS po 34 mies.	106/105	bd	bd	0,212 [0,129; 0,349]	<0,001

bd-brak danych.

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby.



Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji - odsetki chorych przeżywających bez progresji

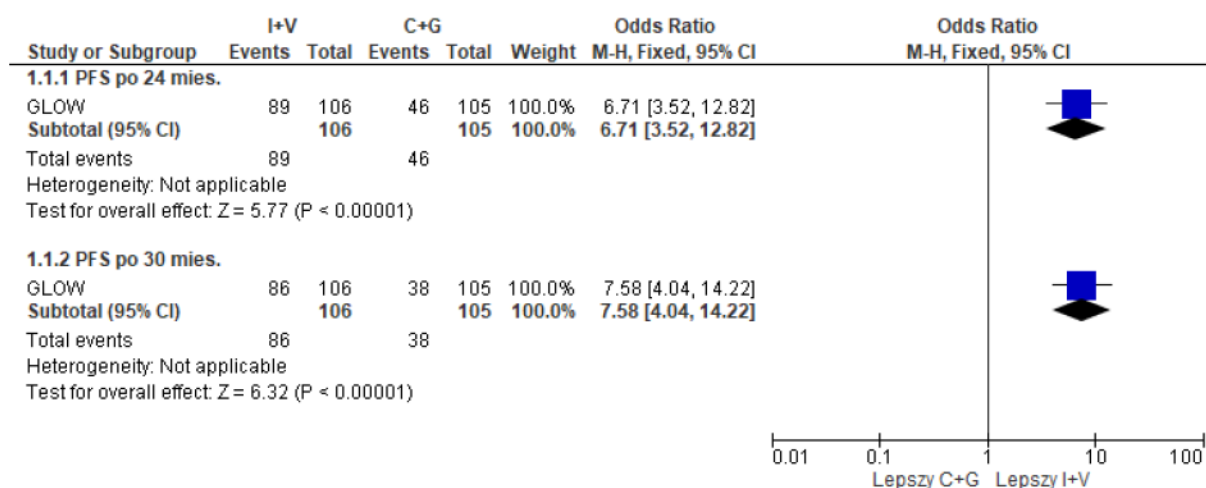
W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=6,71 [95%CI: 3,52; 12,82], p<0,00001; RD=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], p<0,00001; NNT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]).

W ramach przedłużonej obserwacji (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) wykazano istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 30 miesiącach (OR=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], p<0,00001; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], p<0,00001; NNT_{34,1 mies.}= 3 [95%CI: 2; 4]).

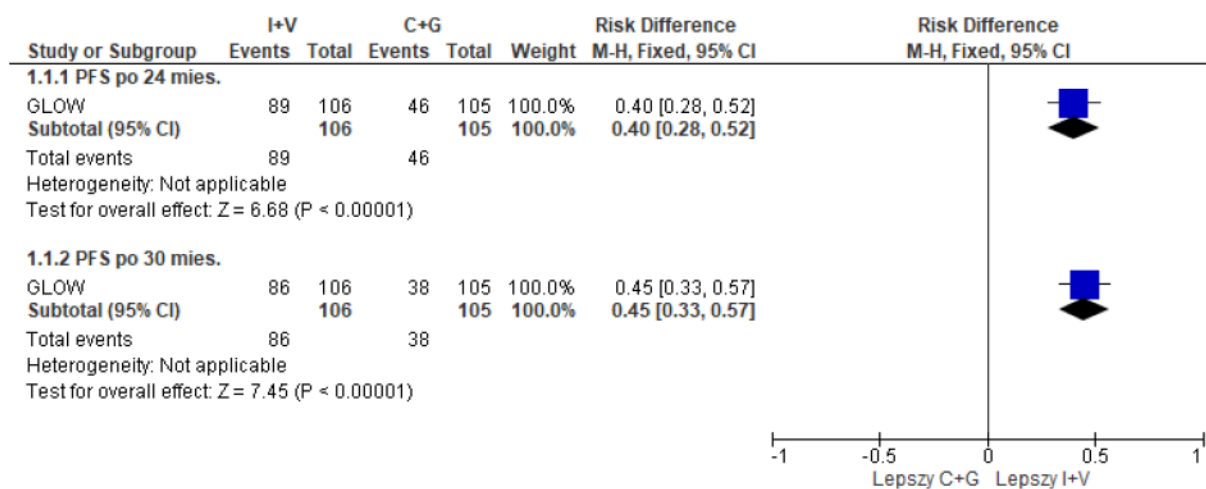
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS po 24 mies.	106/105	6,71 [3,52; 12,82]	<0,00001	0,40 [0,28; 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
PFS po 30 mies.	106/105	7,58 [4,04; 14,22]	<0,00001	0,45 [0,33; 0,57]	<0,00001	3 [2; 4]

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies. (OR).



Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies. (RD).



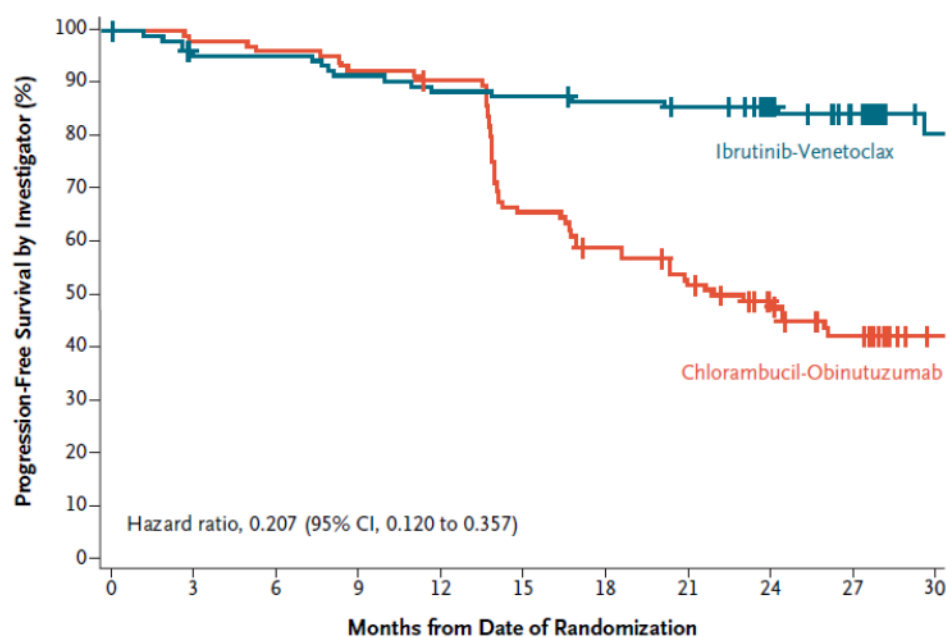
Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza

Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza w grupie chorych leczonych I+V w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych C+G (HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], p<0,05), co jest zgodne z wynikami w ocenie niezależnej komisji (patrz opis powyżej).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza.

Punkt końcowy	N _i /N _k	I+V, mies.	C+G, mies.	HR [95% CI]	p
PFS po 23 mies.	106/105	bd	bd	0,207 [0,120; 0,57]	<0,05

Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza.



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Ibrutinib-Venetoclax	106	99	99	95	92	91	89	87	72	60	21
Chlorambucil-Obinutuzumab	105	103	101	97	94	68	60	52	40	30	12

5.1.1.1 Subpopulacje chorych

W badaniu GLOW przedstawiono również wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od progresji choroby, w wybranych subpopulacjach chorych (patrz poniższa tabela).

Wyniki w podgrupach wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych I+V w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych C+G bez względu na analizowaną subpopulację chorych.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.

Charakterystyka	Subpopulacja	N (I+V/C+G)	PFS, HR [95%CI], p
Wiek, lata	<65	16/11	0,254 [0,065; 0,990], p<0,05
	≥65	90/94	0,234 [0,139; 0,395], p<0,05
ECOG	0	35/39	0,233 [0,099; 0,550], p<0,05
	1-2	71/66	0,223 [0,122; 0,409], p<0,05
CIRS	≤6	32/44	0,168 [0,064; 0,437], p<0,05
	>6	74/61	0,248 [0,137; 0,447], p<0,05
	0-II	41/48	0,254 [0,115; 0,565], p<0,05

Charakterystyka	Subpopulacja	N (I+V/C+G)	PFS, HR [95%CI], p
Stopień zaawansowania w skali Rai	III-IV	55/53	0,176 [0,087; 0,358], p<0,05
IGHV	mutacja	27/27	0,233 [0,065; 0,839], p<0,05
	brak mutacji	55/54	0,269 [0,148; 0,488], p<0,05
	nieznany	24/24	0,075 [0,017; 0,328], p<0,05
del11q	nie	86/87	0,269 [0,160 [0,454], p<0,05
	tak	20/18	0,096 [0,021; 0,428], p<0,05

5.1.2 Minimalna choroba resztkowa

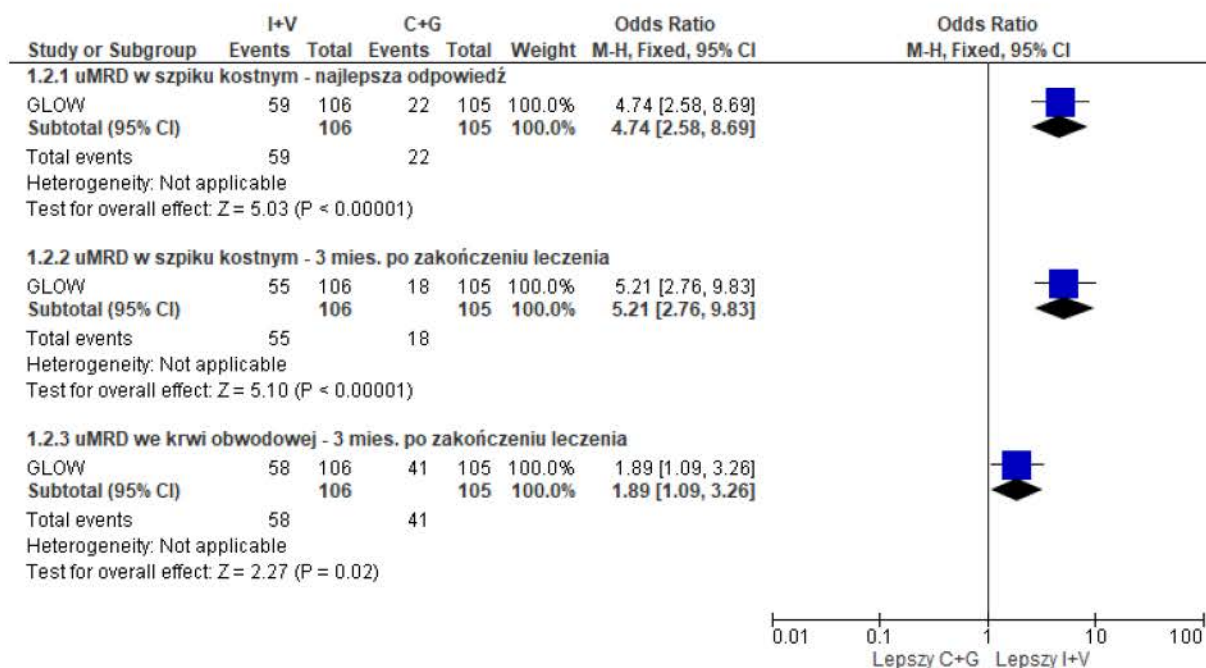
W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych, u których nie wykryto minimalnej choroby resztkowej:

- ocena za pomocą sekwencjonowania nowej generacji:
 - w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=4,74 [95%CI: 2,58; 8,69], p<0,00001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,47], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 4];
 - w szpiku kostnym - 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=5,21 [95%CI: 2,76; 9,83], p<0,00001; RD=0,35 [95%CI: 0,23; 0,47], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 4];
 - we krwi obwodowej - 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=1,89 [95%CI: 1,09; 3,26], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,29], p=0,02; NTT_{27,7 mies.}=7 [95%CI: 4; 43];
- ocena za pomocą cytometrii przepływowowej:
 - w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=7,15 [95%CI: 3,88; 13,17], p<0,00001; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4];
 - we krwi obwodowej - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=6,75 [95%CI: 3,54; 12,88], p<0,00001; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,52], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4];
 - w szpiku kostnym - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=4,63 [95%CI: 2,51; 8,53], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,46], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 5];
 - we krwi obwodowej - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=2,29 [95%CI: 1,32; 3,97], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,07; 0,34], p=0,003; NTT_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 14].

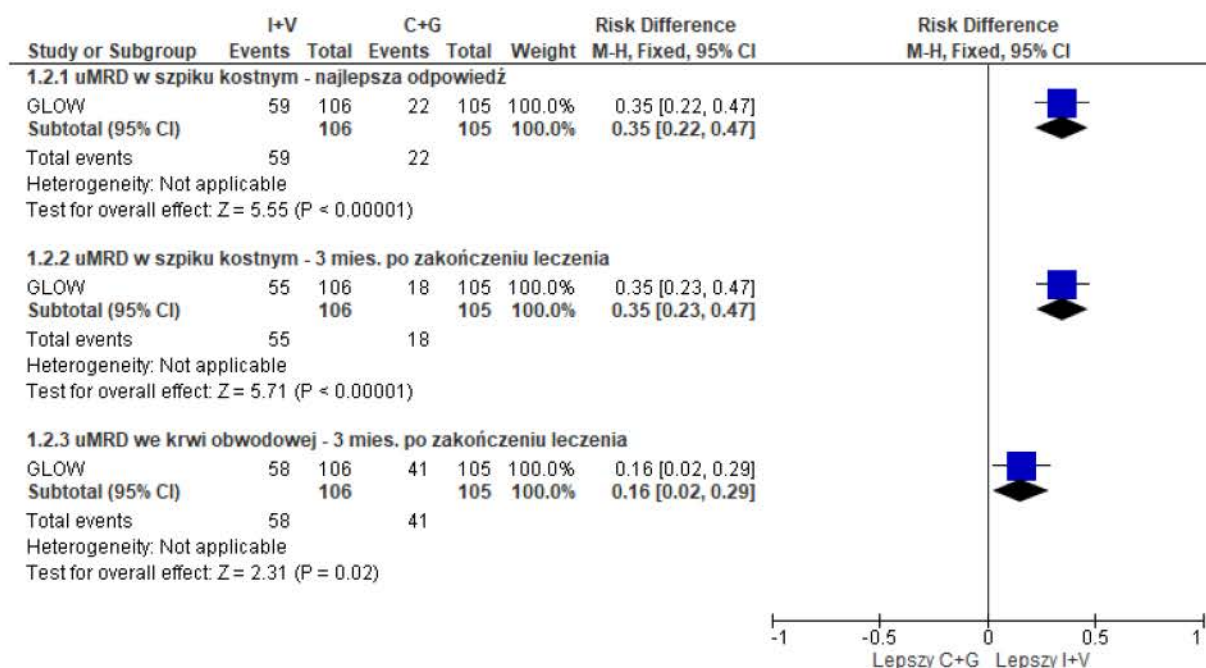
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD).

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
uMRD -sekwencjonowania nowej generacji						
szpik kostny - najlepsza odpowiedź	106/105	4,74 [2,58; 8,69]	<0,00001	0,35 [0,22; 0,47]	<0,00001	3 [3; 4]
szpik kostny - 3 mies. po zakończeniu leczenia	106/105	5,21 [2,76; 9,83]	<0,00001	0,35 [0,23; 0,47]	<0,00001	3 [3; 4]
krew obwodowa - 3 mies. po zakończeniu leczenia	106/105	1,89 [1,09; 3,26]	0,02	0,16 [0,02; 0,29]	0,02	7 [4; 43]
uMRD - cytometria przepływowa						
szpik kostny - najlepsza odpowiedź	106/105	7,15 [3,88; 13,17]	<0,00001	0,45 [0,33; 0,57]	<0,00001	3 [2; 4]
krew obwodowa - najlepsza odpowiedź	106/105	6,75 [3,54; 12,88]	<0,00001	0,40 [0,29; 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
szpik kostny - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia	106/105	4,63 [2,51; 8,53]	<0,00001	0,34 [0,21; 0,46]	<0,00001	3 [3; 5]
krew obwodowa - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia	106/105	2,29 [1,32; 3,97]	0,003	0,20 [0,07; 0,34]	0,003	5 [3; 14]

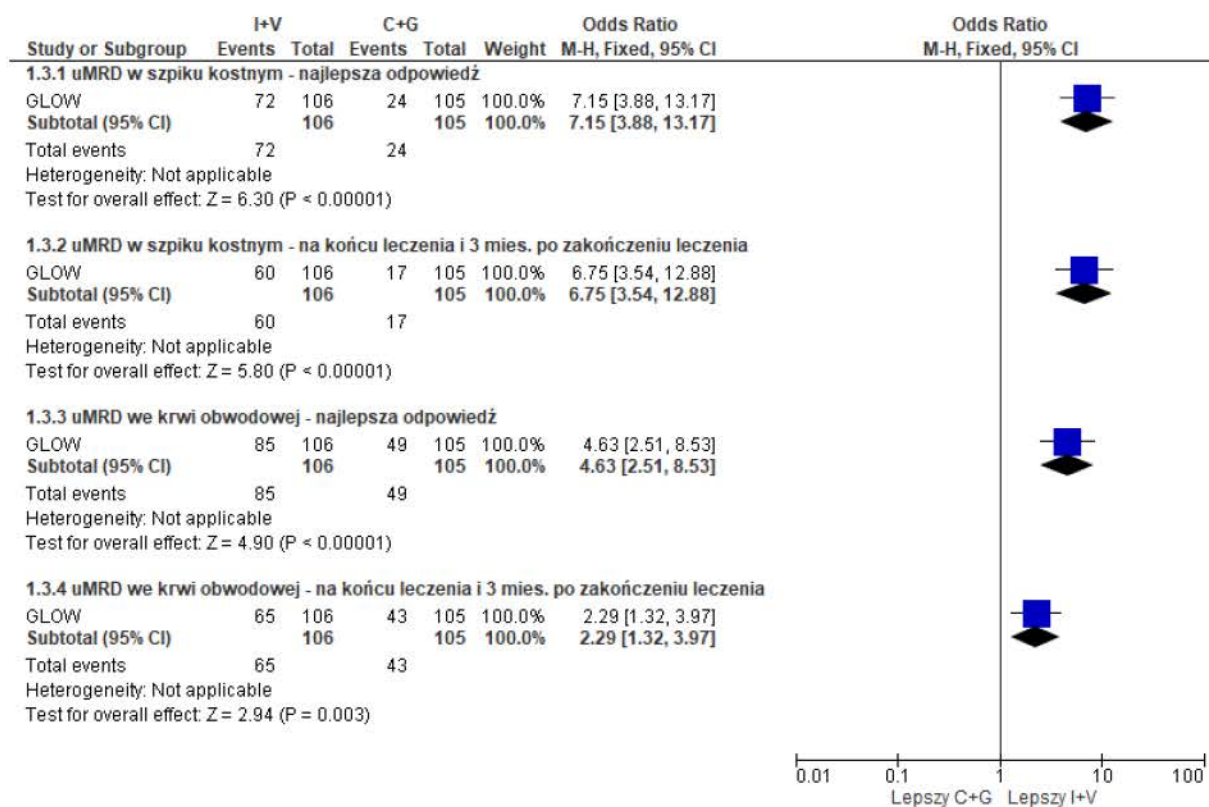
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (OR).



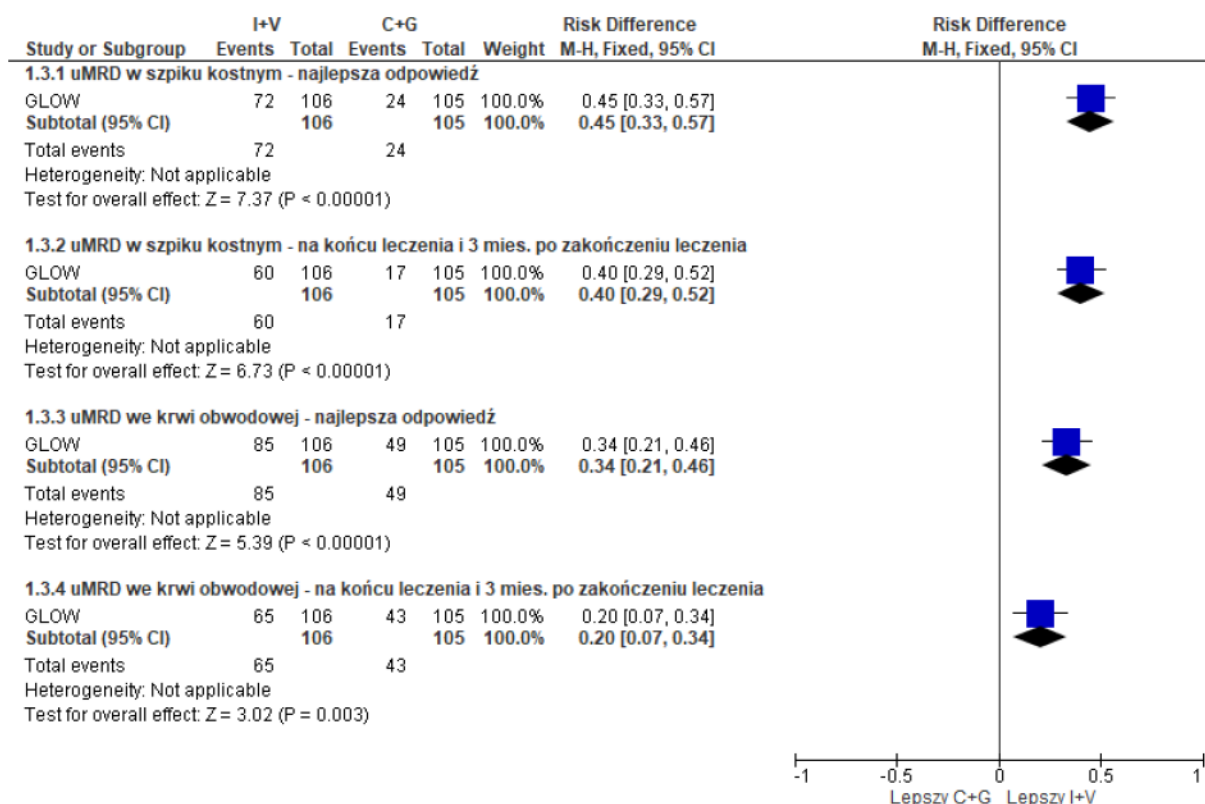
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (RD).



Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą cytometrii przepływowej (OR).



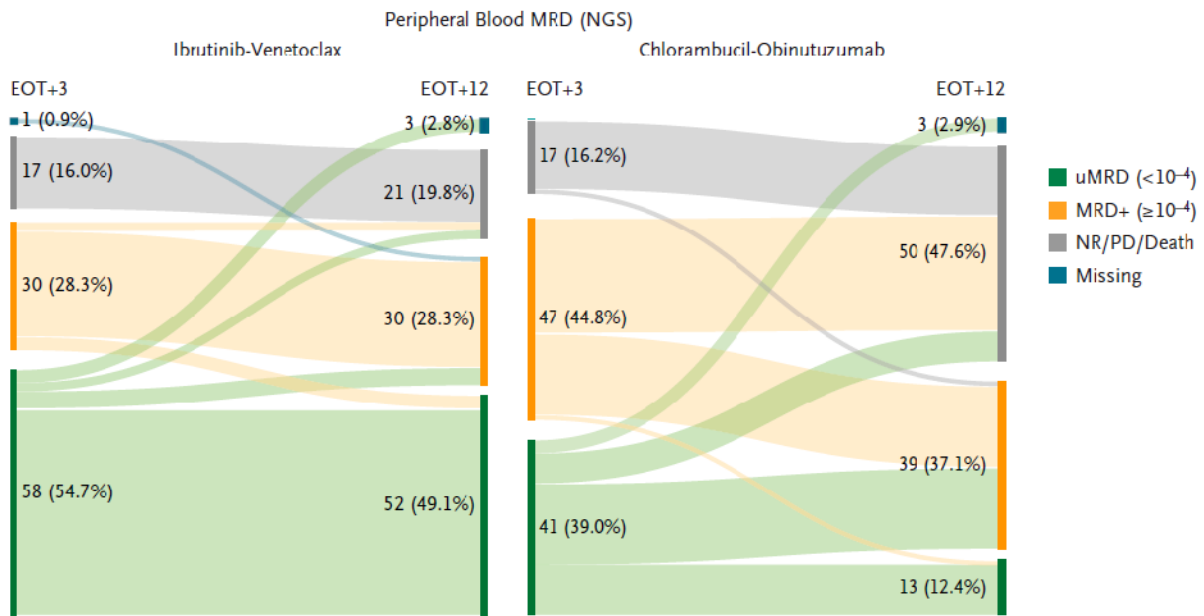
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą cytometrii przepływowej (RD).



Zgodność niewykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (uMRD) między szpikiem kostnym, a krwią obwodową wyniosła 92,9% (52/56) w ramieniu I+V w porównaniu do 43,6% (17/39) w ramieniu C+G. Odsetek pacjentów z utrwaloną odpowiedzią w zakresie uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia wyniósł 84,5% (49/58) w ramieniu I+V oraz 29,3% (12/41) w ramieniu C+G (patrz Ryc. 19). Analiza wskazuje na istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem wykazano niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych z utrwaloną odpowiedzią w zakresie uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (OR=13,16 [95%CI: 4,94; 35,01], p<0,00001; RD=0,55 [95%CI: 0,38; 0,72], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=2 [95%CI: 2; 3]).

Wykrywalna minimalna choroba resztkowa (MRD) na poziomie 10⁻⁴ komórek/ml lub więcej w mniejszym stopniu związana była z pogorszeniem lub progresją choroby w ciągu pierwszego roku po leczeniu w grupie I+V niż w grupie C+G (patrz Ryc. 19).

Ryc. 19. Status MRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (GLOW).

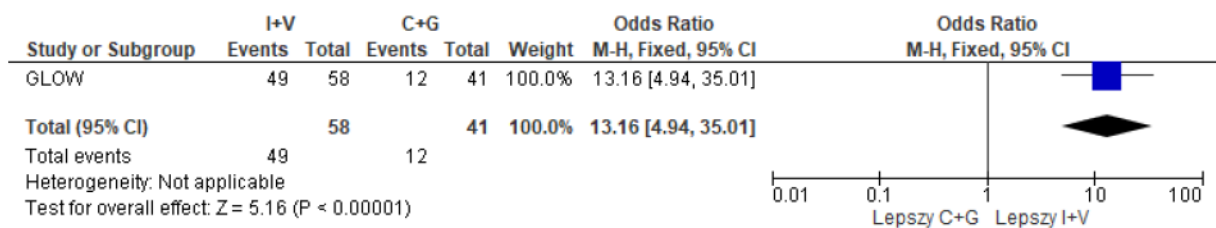


uMRD-niewykrywalna minimalna choroba resztkowa; MRD+-minimalna choroba resztkowa; NR-brak odpowiedzi; PD-progresja choroby.

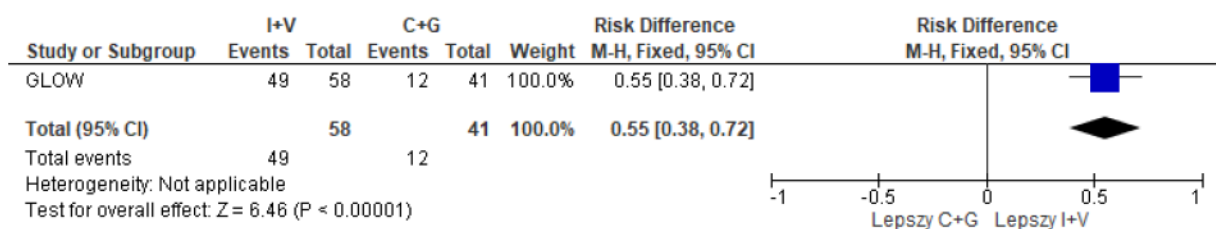
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
GLOW	106/105	13,16 [4,94; 35,01]	<0,00001	0,55 [0,38; 0,72]	<0,00001	2 [2; 3]

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (OR).



Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (RD).



5.1.3 Odpowiedź na leczenie

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) całkowita odpowiedź na leczenie zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza, występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (CR w ocenie niezależnej komisji: OR=4,89 [95%CI: 2,39; 10,01], $p < 0,00001$; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 7]; CR w ocenie badacza: OR=5,38 [95%CI: 2,72; 10,62], $p < 0,00001$; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43]; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 5]).

Częściowa odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem niż w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem (OR=0,23 [95%CI: 0,13; 0,41], $p < 0,00001$; RD=-0,35 [95%CI: -0,47; -0,22], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:

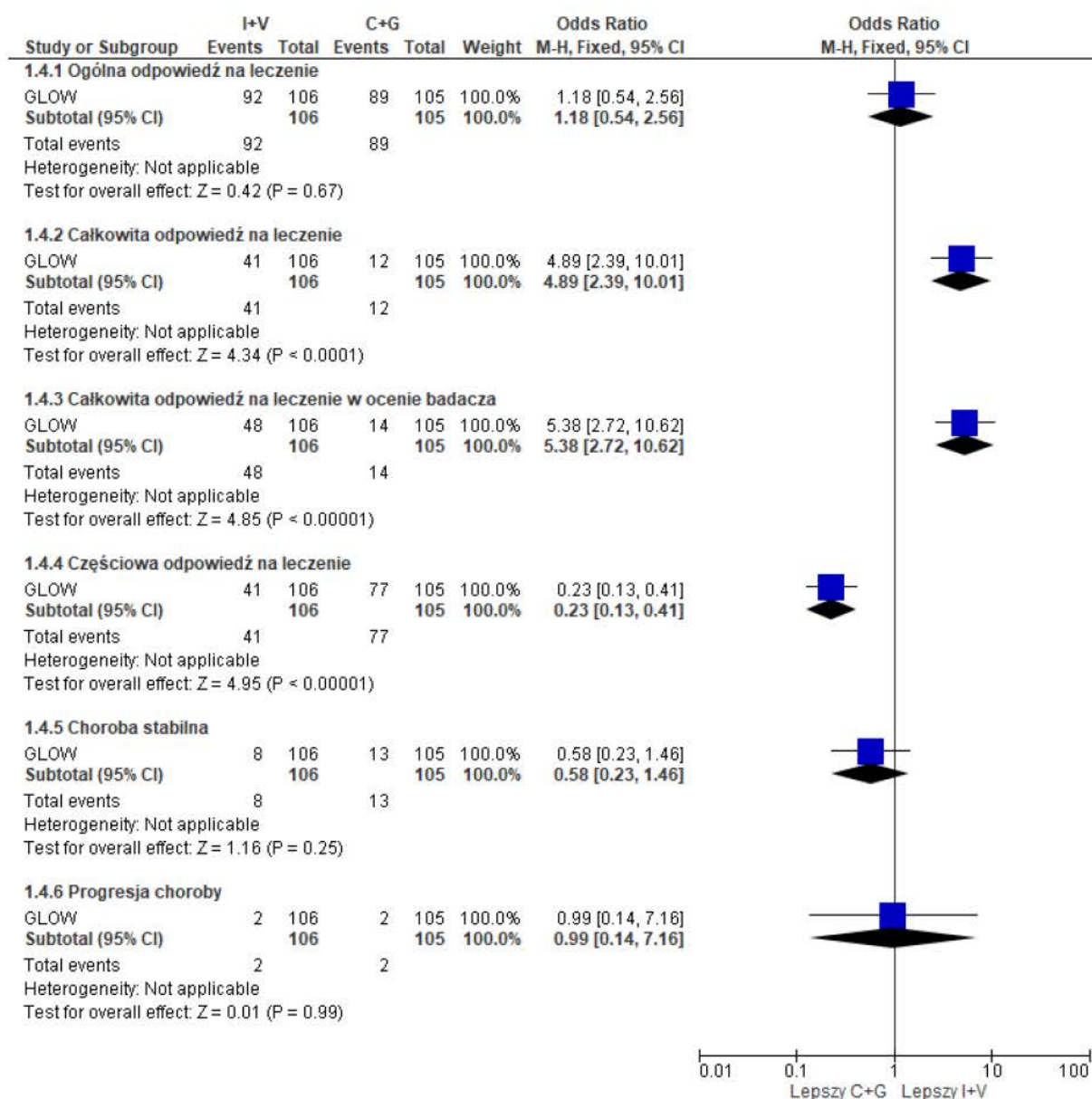
- ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR=1,18 [95%CI: 0,54; 2,56], $p = ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na;
- choroby stabilnej: OR=0,58 [95%CI: 0,23; 1,46], $p = ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na;
- progresji choroby: OR=0,99 [95%CI: 0,14; 7,16], $p = ns$; RD=-0,0002 [95%CI: -0,04; 0,04], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie.

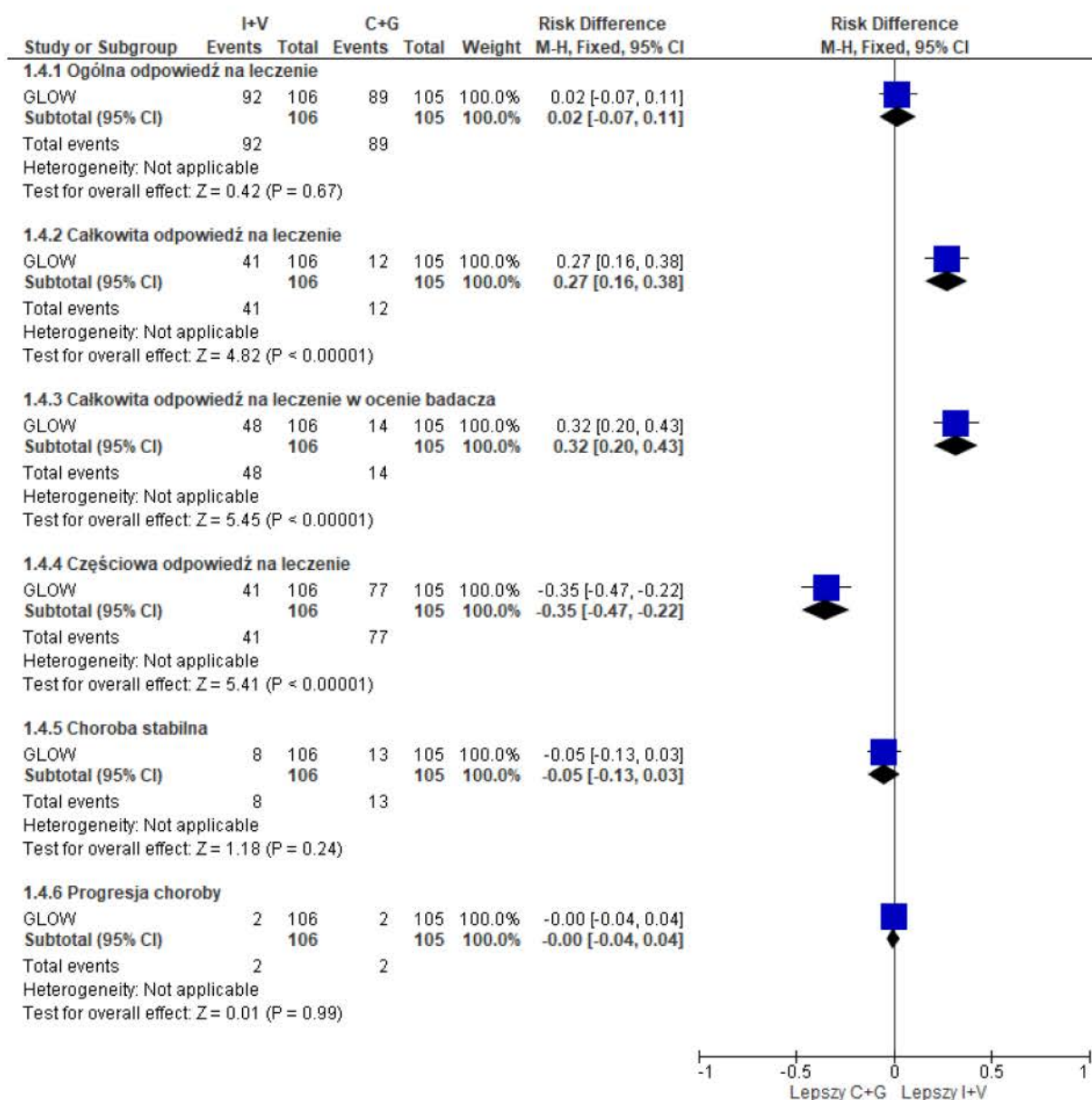
Punkt końcowy*	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
ORR	106/105	1,18 [0,54; 2,56]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
CR**	106/105	4,89 [2,39; 10,01]	<0,0001	0,27 [0,16; 0,38]	<0,0001	4 [3; 7]
CR** ocena badacza	106/105	5,38 [2,72; 10,62]	<0,0001	0,32 [0,20; 0,43]	<0,0001	4 [3; 5]
PR**	106/105	0,23 [0,13; 0,41]	<0,0001	-0,35 [-0,47; -0,22]	<0,0001	na
SD	106/105	0,58 [0,23; 1,46]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
PD	106/105	0,99 [0,14; 7,16]	ns	-0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na

ORR-ogólna odpowiedź na leczenie; CR-całkowita odpowiedź na leczenie; PR-częściowa odpowiedź na leczenie; SD-choroba stabilna; PD-progresja choroby; *ocena niezależnej komisji, jeśli nie wskazano inaczej; **w tym całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego.

Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie (OR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie (RD).



5.1.4 Przeżycie całkowite

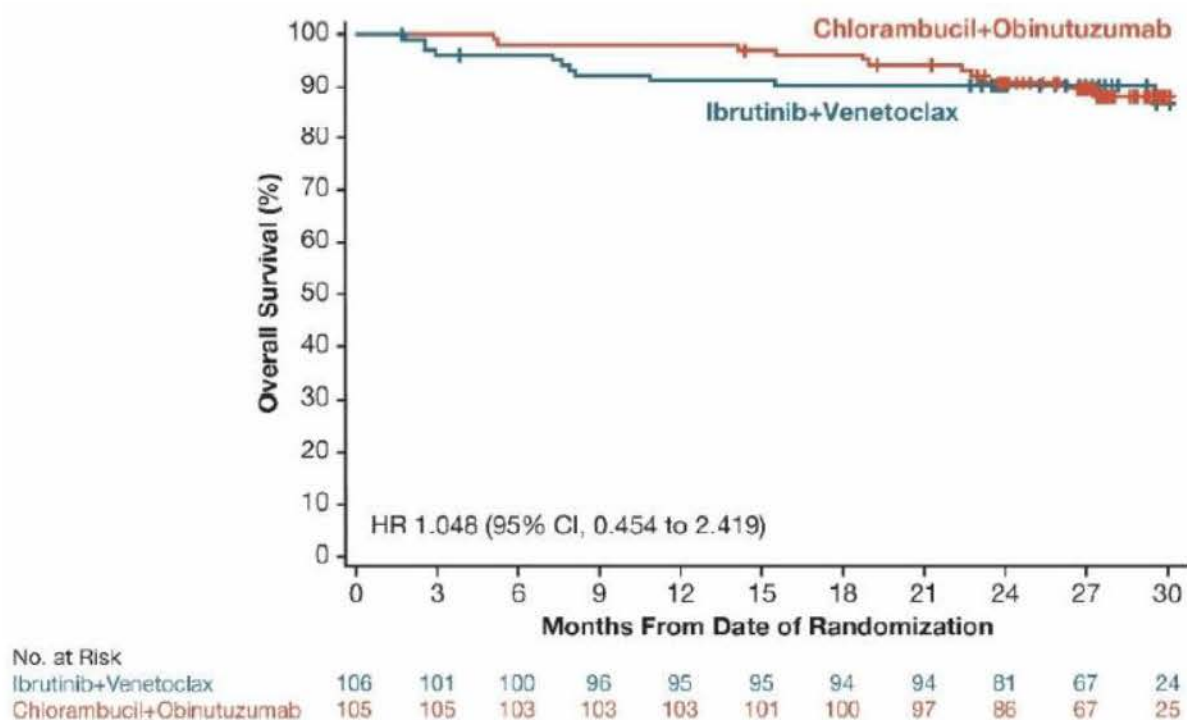
W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], p=ns). Przedłużona obserwacja (mediana 34,1 mies.) wykazała zmniejszenie o 24% ryzyka zgonu w grupie I+V w porównaniu do C+G, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], p=ns).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.

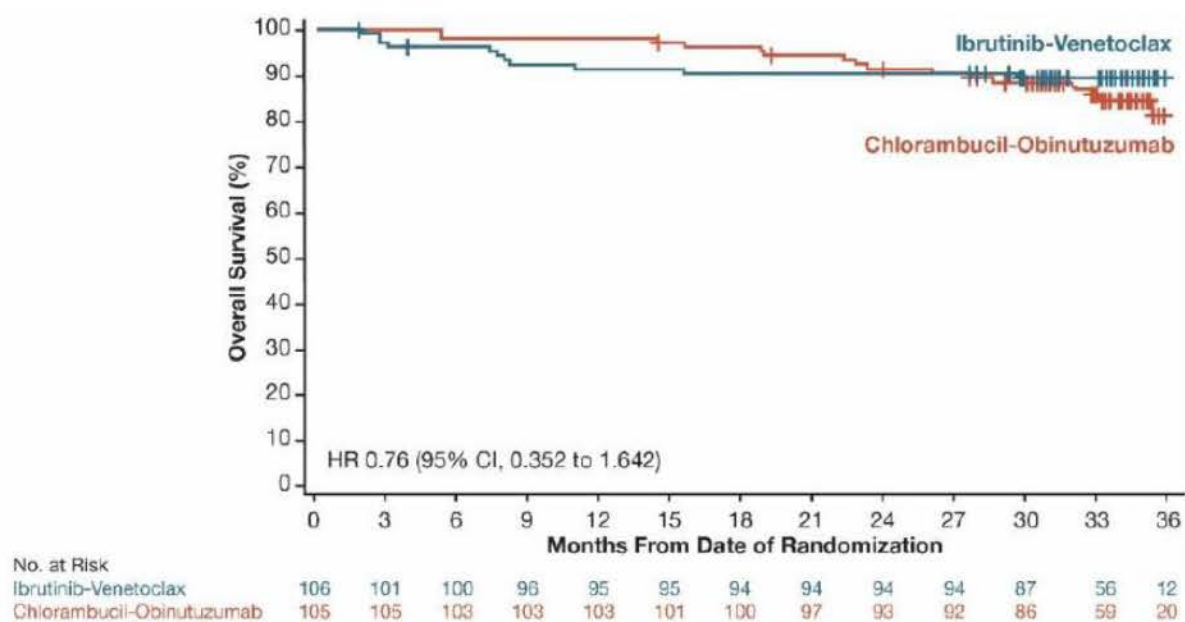
Punkt końcowy	N _i /N _k	I+V, mies.	C+G, mies.	HR [95% CI]	p
OS po 23 mies.	106/105	bd	bd	1,048 [0,454; 2,419]	ns
OS po 34 mies.	106/105	bd	bd	0,760 [0,352; 1,642]	ns

bd-brak danych.

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.



Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.



5.2 I+V vs V+G

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

5.2.2 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

5.3 I+V vs FCR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

5.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

5.3.2 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.3.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.3.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.4 I+V vs BR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted header bar]

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

[Redacted footer bar]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Grupa	Wzrost
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.4.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Grupa	Wzrost
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[Redacted]

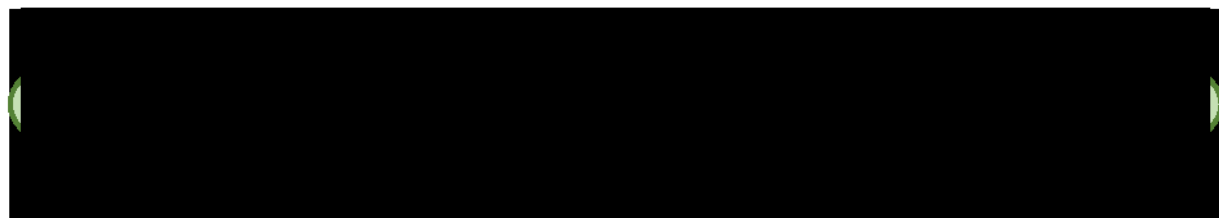
6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) (badanie GLOW).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem.

Porównanie [REDACTED] z wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem możliwe było poprzez [REDACTED]

[REDACTED]



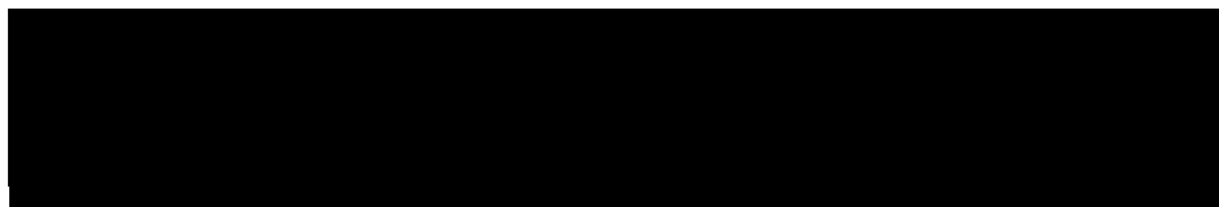
Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym porównanie I+V z FCR przedstawiono z uwzględnieniem

[REDACTED]

Porównanie [REDACTED] I+V z BR przeprowadzono z wykorzystaniem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane,

- zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4,
- zdarzenia niepożądane stopnia 5,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- zgony,
- nowotwory,
- transformacja Richtera.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu [REDAKTOWANE] a w pozostałych badaniach w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

6.1 I+V vs C+G

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) na podstawie badania GLOW przedstawiono w poniższej tabeli.

Mediana okresu obserwacji w badaniu GLOW wyniosła 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022). W analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji 27,7 miesięcy.

Tab. 52. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G.

Zdarzenia niepożądane	I+V (N= 106)	C+G (N= 105)
Zgon (po 23 mies.)	11 (10,4)	12 (11,4)
Zgon (po 34 mies.)	11 (10,4)	16 (15,2)
Zdarzenia niepożądane łącznie#	105 (99,1)	99 (94,3)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 łącznie	73 (68,9)	71 (67,6)
Zdarzenia niepożądane stopnia 5 łącznie	7 (6,6)	2 (1,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	49 (46,2)	29 (27,6)
Nowotwór złośliwy	8 (7,5)	10 (9,5)
Transformacja Richtera	3 (2,8)	2 (1,9)
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4*		
Neutropenia**	37 (34,9)	52 (49,5)
Zakażenia i zarażenia***	16 (15,1)	11 (10,5)
Biegunka	11 (10,4)	1 (1,0)
Nadciśnienie tętnicze	8 (7,5)	2 (1,9)
Migotanie przedsionków	7 (6,6)	0 (0)
Trombocytopenia	6 (5,7)	21 (20,0)

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=106)	C+G (N=105)
Hiponatremia	6 (5,7)	0 (0)
Zespół rozpadu guza	0	6 (5,7)
Zdarzenia niepożądane stopnia 5		
Zapalenie płuc	2 (1,9)	1 (1,0)
Zawał serca	1 (0,9)	0 (0)
Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (0,9)	0 (0)
Cholestaza	0	1 (1,0)
Udar niedokrwienny	1 (0,9)	0 (0)
Zatrzymanie akcji serca	1 (0,9)	0 (0)
Nagły zgon	2 (1,9)	0 (0)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane ^		
Zakażenia (infekcje)***	13 (12,3)	9 (8,6)
Migotanie przedsionków	7 (6,6)	0 (0)
Niedokrwistość (anemia)	3 (2,8)	2 (1,9)
Biegunka	3 (2,8)	1 (1,0)
Zawał serca	3 (2,8)	0 (0)
Gorączka neutropeniczna	1 (0,9)	3 (2,9)
Reakcje związane z infuzją	0 (0)	3 (2,9)
Zespół rozpadu guza	0 (0)	3 (2,9)
Poszczególne zdarzenia niepożądane ^^		
Biegunka	54 (50,9)	13 (12,4)
Neutropenia	44 (41,5)	61 (58,1)
Nudności	28 (26,4)	27 (25,7)
Niedokrwistość (anemia)	19 (17,9)	19 (18,1)
Wysypka	18 (17,0)	7 (6,7)
Zakażenie dróg moczowych	17 (16,0)	5 (4,8)
Zmęczenie	16 (15,1)	10 (9,5)
Obrzęk obwodowy	16 (15,1)	3 (2,9)
Wymioty	15 (14,2)	14 (13,3)
Migotanie przedsionków	15 (14,2)	2 (1,9)
Zmniejszony apetyt	14 (13,2)	6 (5,7)
Nadciśnienie	14 (13,2)	5 (4,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (12,3)	14 (13,3)
Trombocytopenia	12 (11,3)	28 (26,7)
Ból stawów	12 (11,3)	7 (6,7)
Krwawienie z nosa	12 (11,3)	3 (2,9)
Zapalenie płuc	11 (10,4)	10 (9,5)
Zaparcie	11 (10,4)	7 (6,7)
Hiperfosfatemia	11 (10,4)	0 (0)

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=106)	C+G (N=105)
Kaszel	9 (8,5)	11 (10,5)
Gorączka	7 (6,6)	20 (19,0)
Dreszcze	2 (1,9)	12 (11,4)
Reakcje związane z infuzją	0	31 (29,5)

#na podstawie *clinicaltrials.gov*; *przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion; **uwzględnia m. in. zmniejszenie liczby neutrofilii i gorączkę neutropeniczną; ***uwzględnia wiele zdarzeń niepożądanych (m. in. zapalenie płuc); ^przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 2% chorych w jednym z ramion; ^^przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 10% chorych w jednym z ramion.

6.1.1 Zgon

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) odnotowano 11 zgonów w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem oraz 12 zgonów w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

W grupie I+V odnotowano 7 (6,6%) zgonów związanych z leczeniem, w tym 4 we wstępnej fazie podawania samego ibrutinibu. W grupie C+G odnotowano 2 (1,9%) zgony związane z leczeniem (1 z powodu zapalenia płuc i 1 z powodu cholestazy). Podczas leczenia odnotowano 4 zgony nagłe lub z powodów sercowych w grupie I+V u pacjentów z CIRS>10 lub ECOG 2, u których występowało nadciśnienie, choroby układu krążenia i/lub cukrzyca. Pozostałe 3 zgony w ramieniu I+V spowodowane były infekcją płuc (cykl 2), rakiem przerzutowym (cykl 2) i udarem niedokrwiennym (cykl 8).

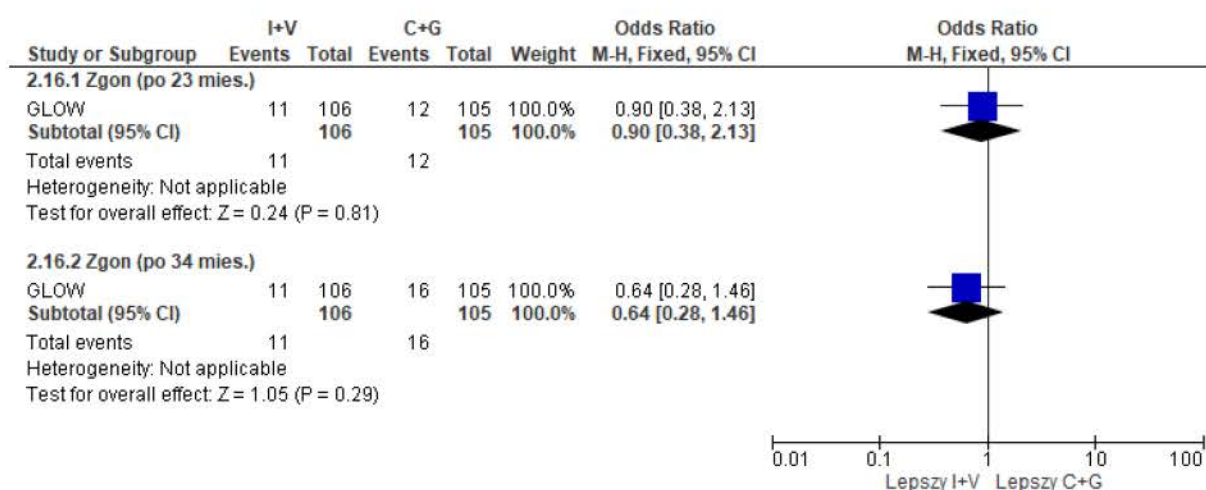
Po dodatkowych 6 miesiącach obserwacji (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) odnotowano dodatkowo 4 zgony w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem. Analiza bezpieczeństwa potwierdziła wyniki otrzymane dla krótszego okresu obserwacji, tj. brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów (OR=0,64 [95%CI: 0,28; 1,46], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,14; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony.

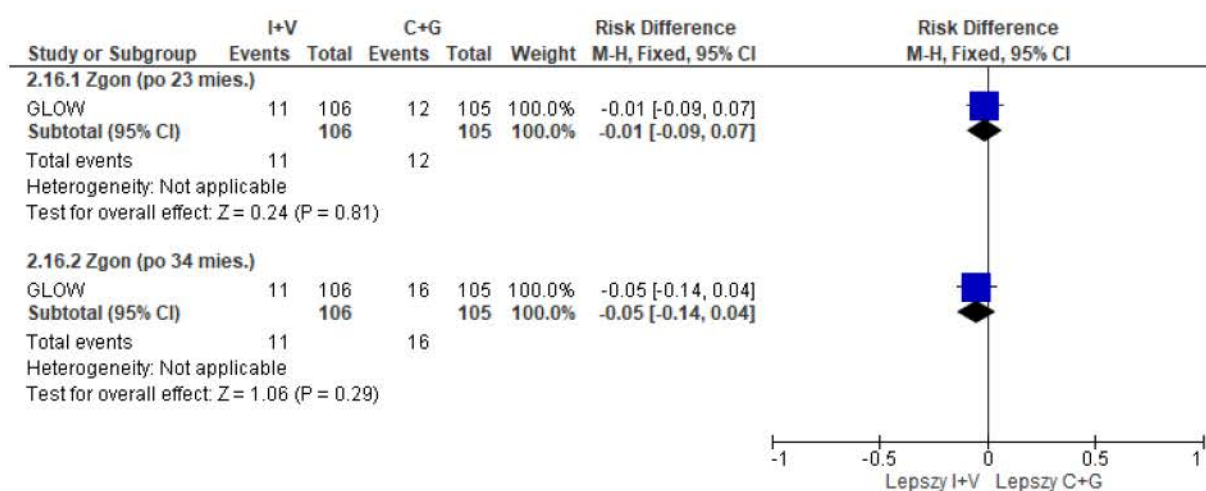
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgon (po 23 mies.*)	106/105	0,90 [0,38; 2,13]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
Zgon (po 34 mies.**)	106/105	0,64 [0,28; 1,46]	ns	-0,05 [-0,14; 0,04]	ns	na

*mediana okresu obserwacji 27,7 mies.; **mediana okresu obserwacji 34,1 mies.

Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony (OR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony (RD).



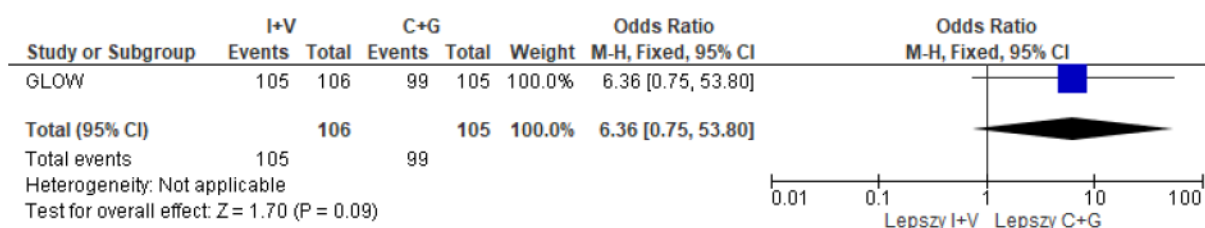
6.1.2 Zdarzenie niepożądane łącznie

W badaniu GLOW częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu analizowanych grupach (OR=6,36 [95%CI: 0,75; 53,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,0004; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

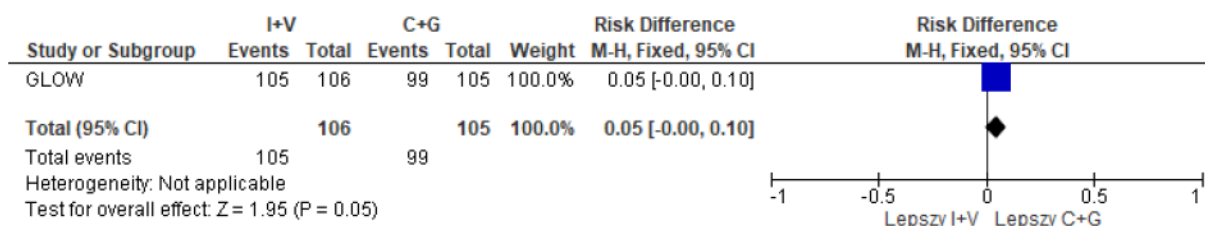
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	106/105	6,36 [0,75; 53,80]	ns	0,05 [-0,0004; 0,10]	ns	na

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane (RD).



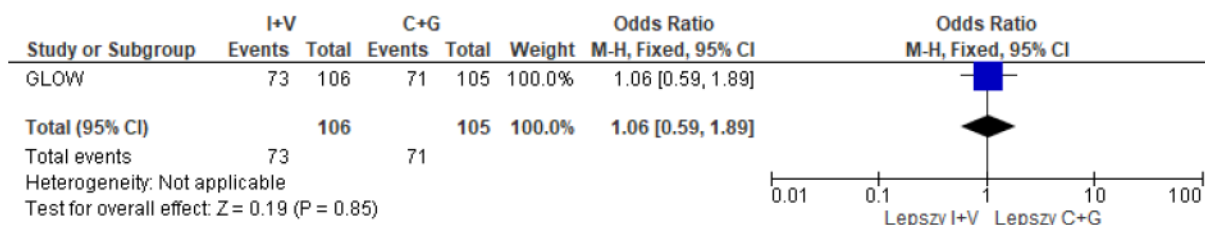
6.1.3 Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 łącznie

W badaniu GLOW obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=1,06 [95%CI: 0,59; 1,89], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

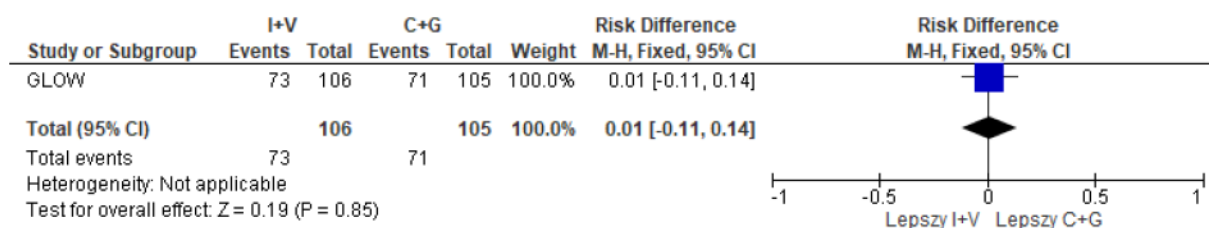
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4	106/105	1,06 [0,59; 1,89]	ns	0,01 [-0,11; 0,14]	ns	na

Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (OR).



Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (RD).



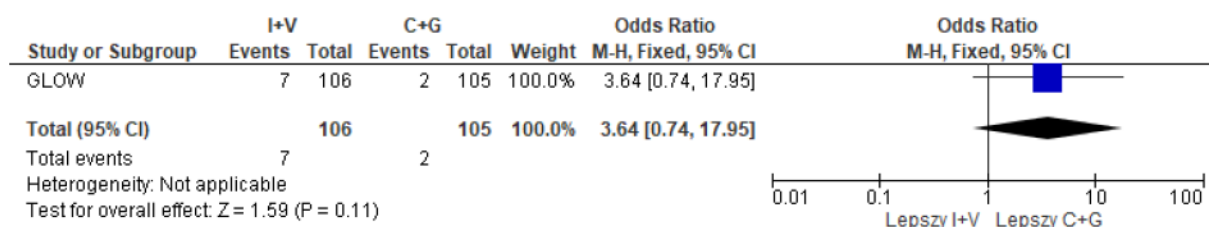
6.1.4 Zdarzenia niepożądane stopnia 5 łącznie

Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 5 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=3,64 [95%CI: 0,74; 17,95], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

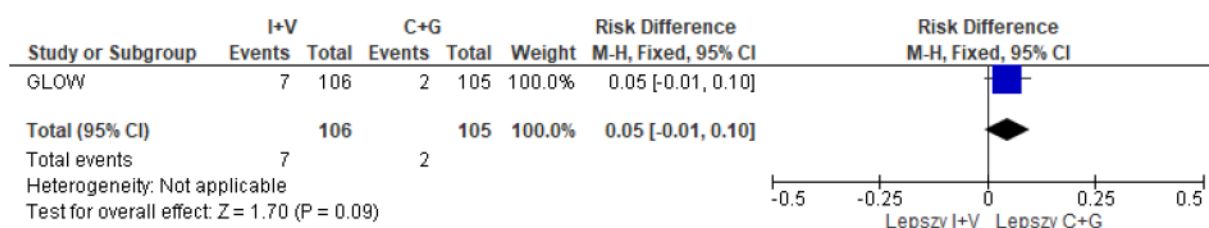
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia 5	106/105	3,64 [0,74; 17,95]	ns	0,05 [-0,01; 0,10]	ns	na

Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 (OR).



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 (RD).



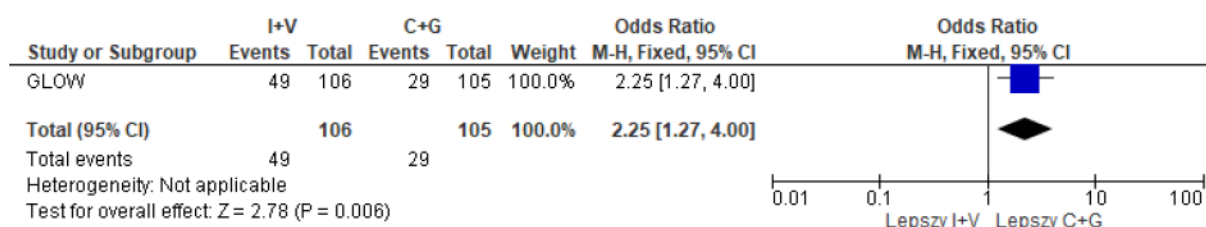
6.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu GLOW częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,25 [95%CI: 1,27; 4,00], p=ns; RD=0,19 [95%CI: 0,06; 0,31], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 17]).

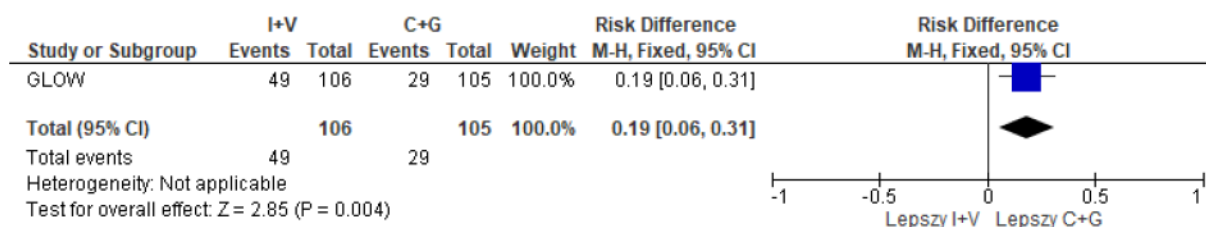
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	106/105	2,25 [1,27; 4,00]	0,006	0,19 [0,06; 0,31]	0,004	5 [3; 17]

Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.6 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW wykazała istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka: OR=7,35 [95%CI: 3,67; 14,72], p<0,00001; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,50], p<0,00001; NNH_{27,7 mies.}=2 [95%CI: 2; 3];

- wysypka: OR=2,86 [1,14; 7,18], p=0,02; RD=0,10 [0,02; 0,19], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=9 [5; 58];
- zakażenie dróg moczowych: OR=3,82 [1,35; 10,78], p=0,01; RD=0,11 [0,03; 0,19], p=0,006; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 31];
- obrzęk obwodowy: OR=6,04 [1,71; 21,42], p=0,005; RD=0,12 [0,05; 0,20], p=0,001; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 21];
- migotanie przedsionków: OR=8,49 [1,89; 38,13], p=0,005; RD=0,12 [0,05; 0,19], p=0,0008; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 19];
- nadciśnienie: OR=3,04 [1,05; 8,78], p=0,04; RD=0,08 [0,01; 0,16], p=0,03; NNH_{27,7 mies.}=11 [6; 121];
- krwawienie z nosa: OR=4,34 [1,19; 15,86], p=0,03; RD=0,08 [0,02; 0,15], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=11 [6; 60];
- hiperfosfatemia: OR=25,41 [1,48; 437,03], p=0,03; RD=0,10 [0,04; 0,16], p=0,0007; NNH_{27,7 mies.}=9 [6; 22];

oraz mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- neutropenia: OR=0,51 [0,30; 0,88], p=0,02; RD=0,17 [-0,30; -0,03], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=na;
- trombocytopenia: OR=0,35 [0,17; 0,74], p=0,006; RD=-0,15 [-0,26; -0,05], p=0,004; NNH_{27,7 mies.}=na;
- gorączka: OR=0,30 [0,12; 0,75], p=0,009; RD=-0,12 [-0,21; -0,04], p=0,006; NNH_{27,7 mies.}=na;
- dreszcze: OR=0,15 [0,03; 0,68], p=0,01; RD=-0,10 [-0,16; -0,03], p=0,005; NNH_{27,7 mies.}=na;
- reakcje związane z infuzją: OR=0,01 [0,001; 0,18], p=0,002; RD=-0,30 [-0,38; -0,21], p<0,00001; NNH_{27,7 mies.}=na.

Ibrutynib z wenetoklaksem podawane są doustnie w związku z czym stosowanie schematu I+V nie powoduje reakcji związanych z infuzją.

W obu analizowanych grupach obserwowano zbliżone częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności: OR=1,04 [0,56; 1,92], p=ns; RD=0,01 [-0,11; 0,13], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- niedokrwistość (anemia): OR=0,99 [0,49; 2,00], p=ns; RD=-0,002 [-0,11; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zmęczenie: OR=1,69 [0,73; 3,92], p=ns; RD=0,06 [-0,03; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- wymioty: OR=1,07 [0,49; 2,35], p=ns; RD=0,01 [-0,08; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;

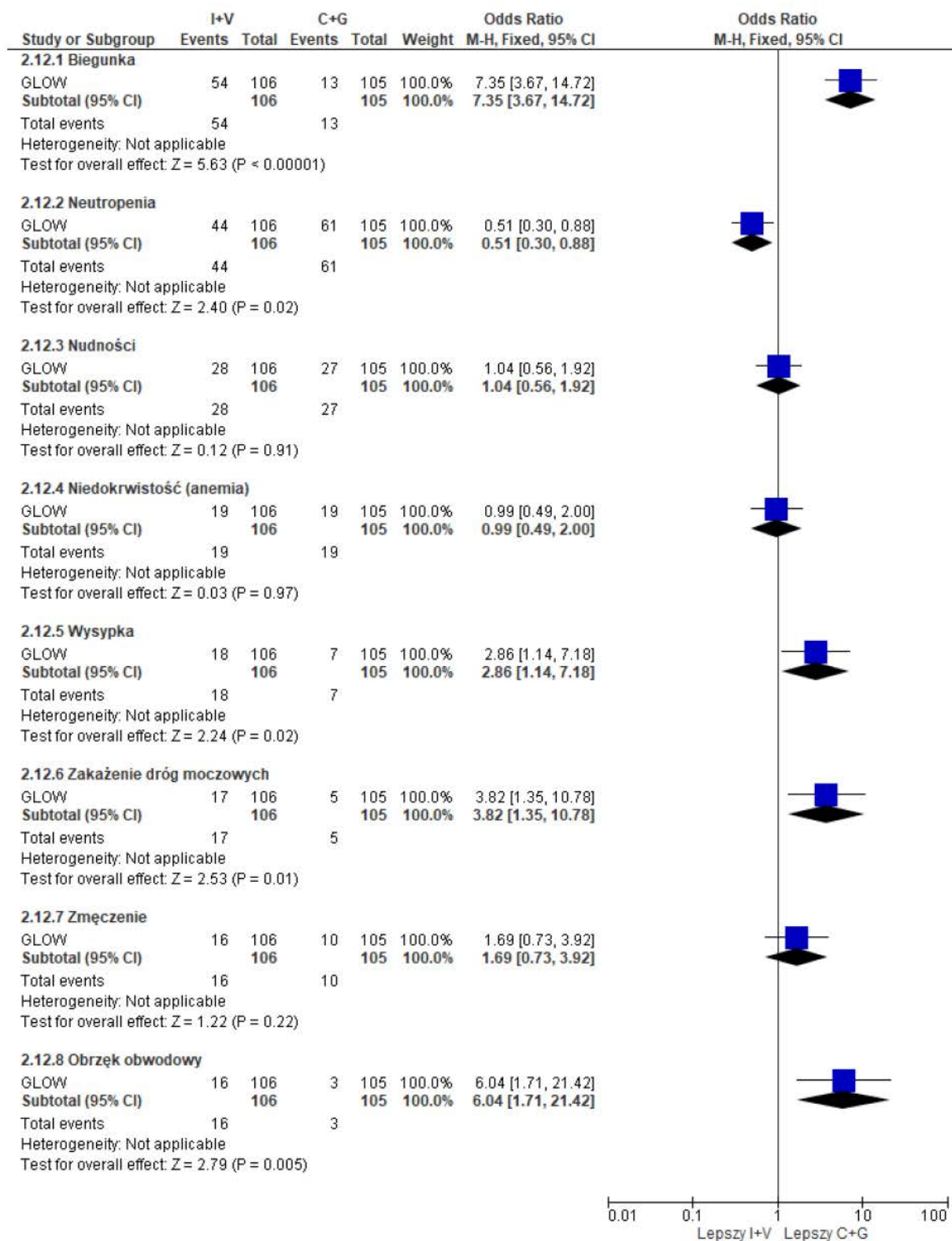
- zmniejszony apetyt: OR=2,51 [0,93; 6,81], p=ns; RD=0,07 [-0,003; 0,15], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zakażenie górnych dróg oddechowych: OR=0,91 [0,40; 2,04], p=ns; RD=-0,01 [-0,10; 0,08], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- ból stawów: OR=1,79 [0,67; 4,73], p=ns; RD=0,05 [-0,03; 0,12], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zapalenie płuc: OR=1,10 [0,45; 2,71], p=ns; RD=0,01 [-0,07; 0,09], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zaparcie: OR=1,62 [0,60; 4,36], p=ns; RD=0,04 [-0,04; 0,11], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- kaszel: OR=0,79 [0,31; 2,00], p=ns; RD=-0,02 [-0,10; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na.

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

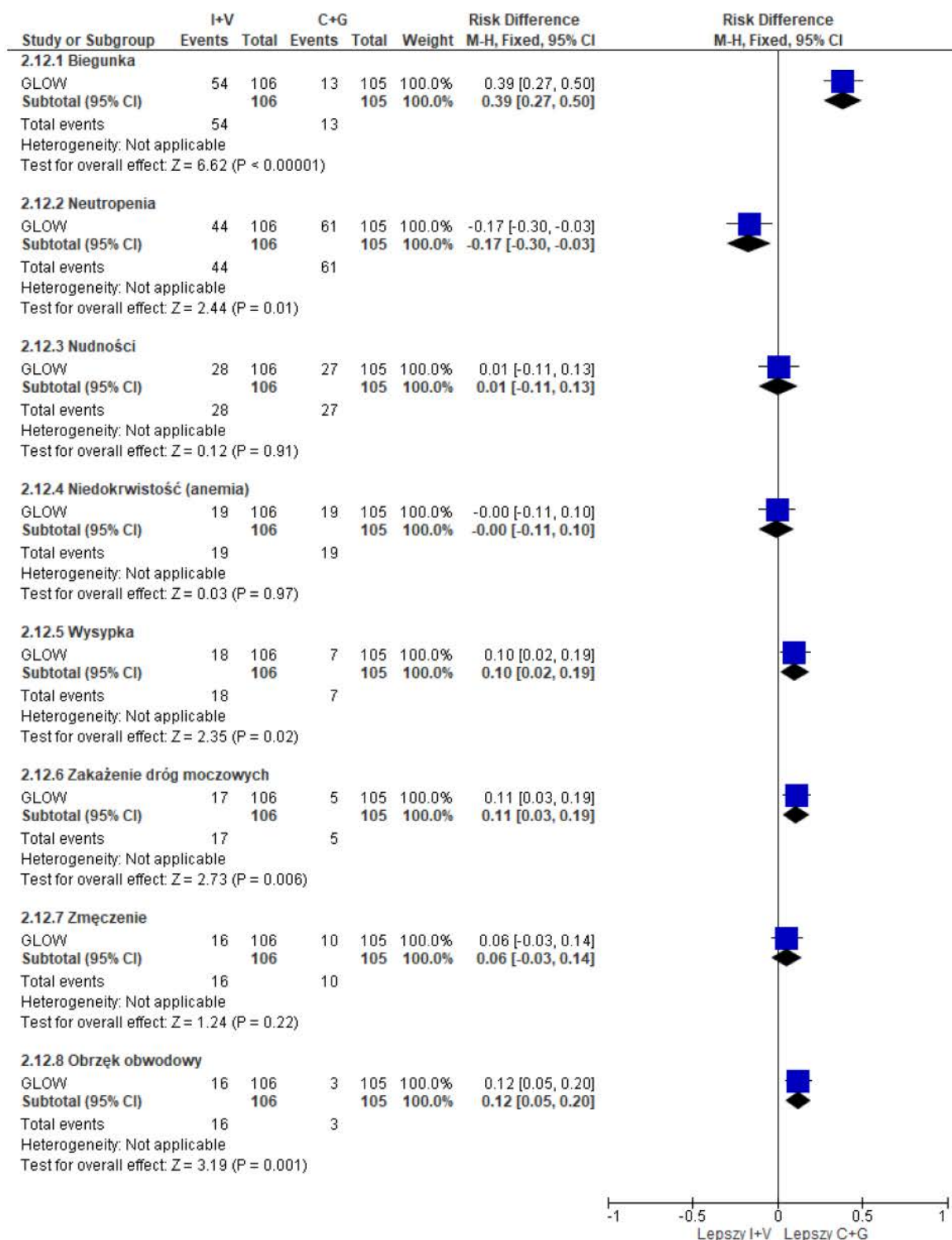
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Biegunka	106/105	7,35 [3,67; 14,72]	<0,00001	0,39 [0,27; 0,50]	<0,00001	2 [2; 3]
Neutropenia	106/105	0,51 [0,30; 0,88]	0,02	-0,17 [-0,30; -0,03]	0,01	na
Nudności	106/105	1,04 [0,56; 1,92]	ns	0,01 [-0,11; 0,13]	ns	na
Niedokrwistość (anemia)	106/105	0,99 [0,49; 2,00]	ns	-0,002 [-0,11; 0,10]	ns	na
Wysypka	106/105	2,86 [1,14; 7,18]	0,02	0,10 [0,02; 0,19]	0,02	9 [5; 58]
Zakażenie dróg moczowych	106/105	3,82 [1,35; 10,78]	0,01	0,11 [0,03; 0,19]	0,006	8 [5; 31]
Zmęczenie	106/105	1,69 [0,73; 3,92]	ns	0,06 [-0,03; 0,14]	ns	na
Obrzęk obwodowy	106/105	6,04 [1,71; 21,42]	0,005	0,12 [0,05; 0,20]	0,001	8 [5; 21]
Wymioty	106/105	1,07 [0,49; 2,35]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns	na
Migotanie przedsionków	106/105	8,49 [1,89; 38,13]	0,005	0,12 [0,05; 0,19]	0,0008	8 [5; 19]
Zmniejszony apetyt	106/105	2,51 [0,93; 6,81]	ns	0,07 [-0,003; 0,15]	ns	na
Nadciśnienie	106/105	3,04 [1,05; 8,78]	0,04	0,08 [0,01; 0,16]	0,03	11 [6; 121]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	106/105	0,91 [0,40; 2,04]	ns	-0,01 [-0,10; 0,08]	ns	na
Trombocytopenia	106/105	0,35 [0,17; 0,74]	0,006	-0,15 [-0,26; -0,05]	0,004	na
Ból stawów	106/105	1,79 [0,67; 4,73]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na
Krwawienie z nosa	106/105	4,34 [1,19; 15,86]	0,03	0,08 [0,02; 0,15]	0,02	11 [6; 60]
Zapalenie płuc	106/105	1,10 [0,45; 2,71]	ns	0,01 [-0,07; 0,09]	ns	na
Zaparcie	106/105	1,62 [0,60; 4,36]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
Hiperfosfatemia	106/105	25,41 [1,48; 437,03]	0,03	0,10 [0,04; 0,16]	0,0007	9 [6; 22]
Kaszel	106/105	0,79 [0,31; 2,00]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	ns	na
Gorączka	106/105	0,30 [0,12; 0,75]	0,009	-0,12 [-0,21; -0,04]	0,006	na
Dreszcze	106/105	0,15 [0,03; 0,68]	0,01	-0,10 [-0,16; -0,03]	0,005	na

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Reakcje związane z infuzją	106/105	0,01 [0,001; 0,18]	0,002	-0,30 [-0,38; -0,21]	<0,00001	na

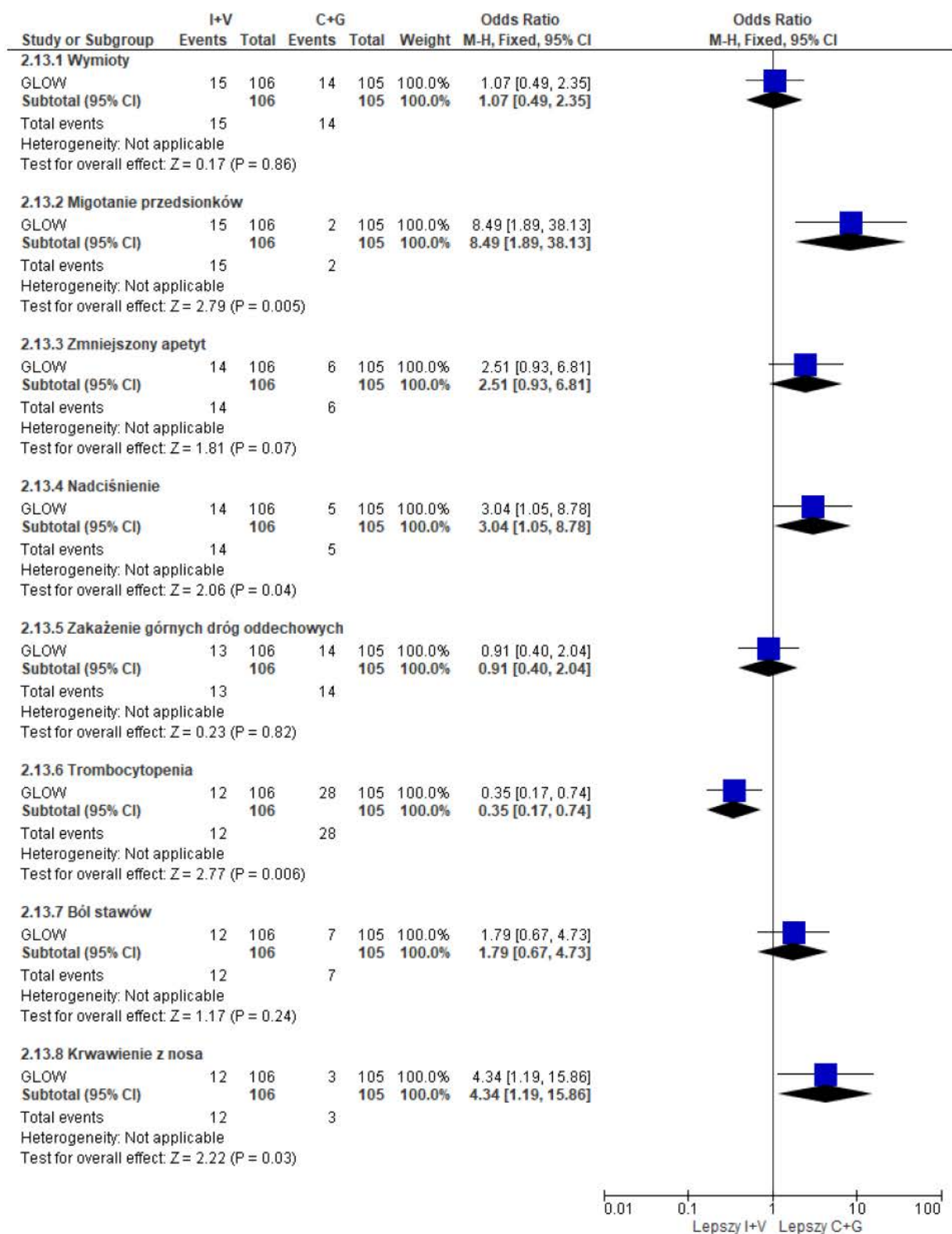
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 1. (OR).



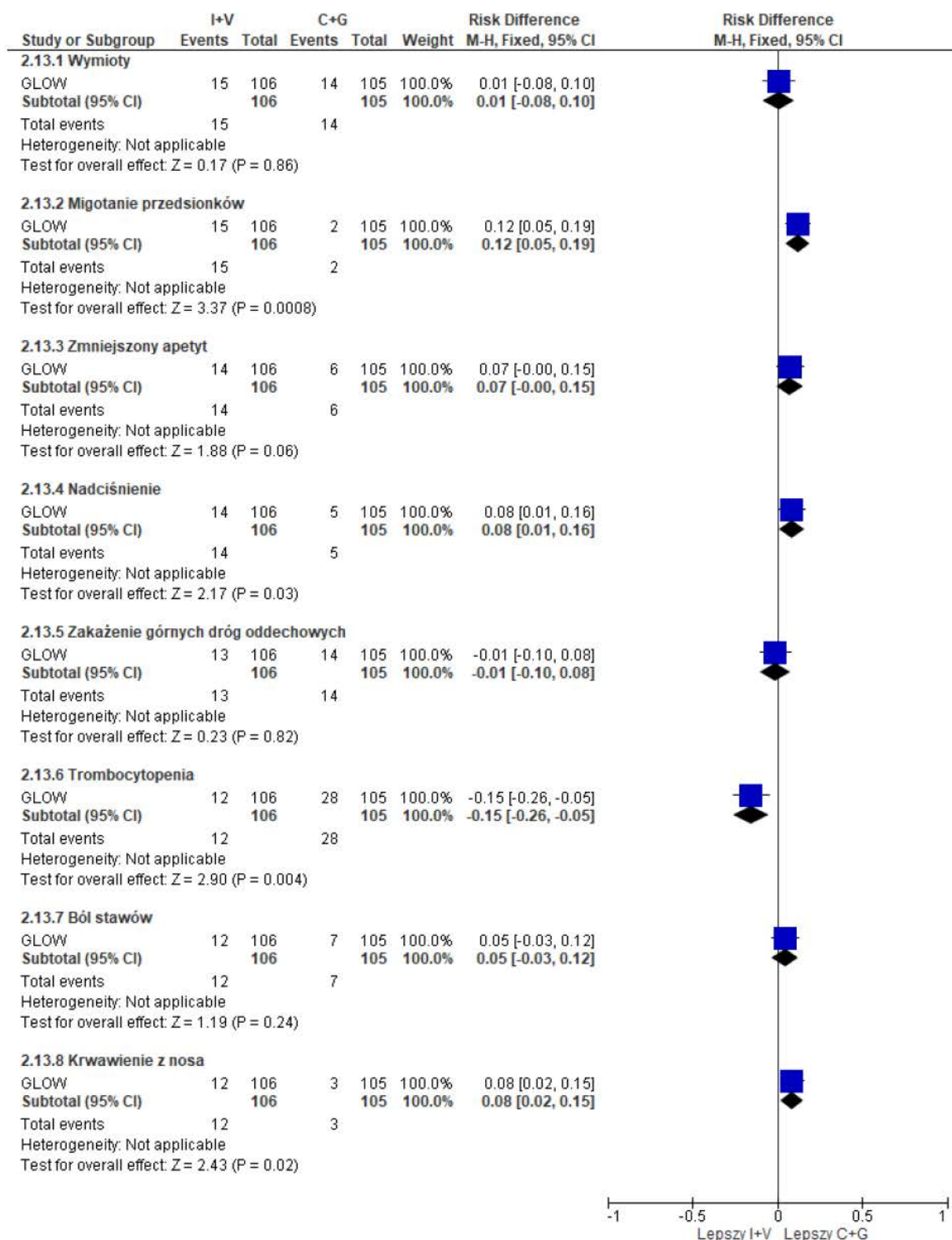
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 1. (RD).



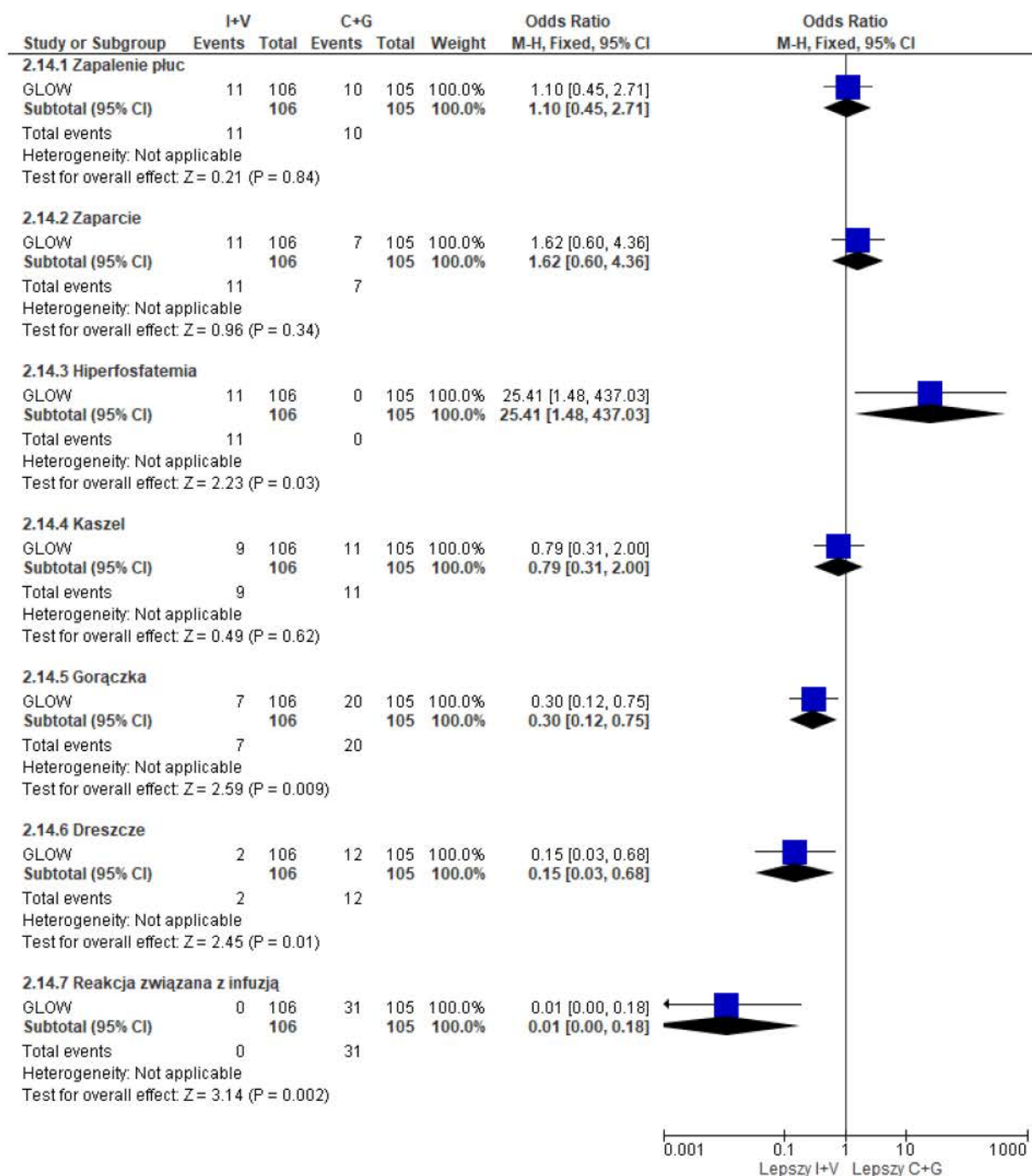
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 2. (OR).



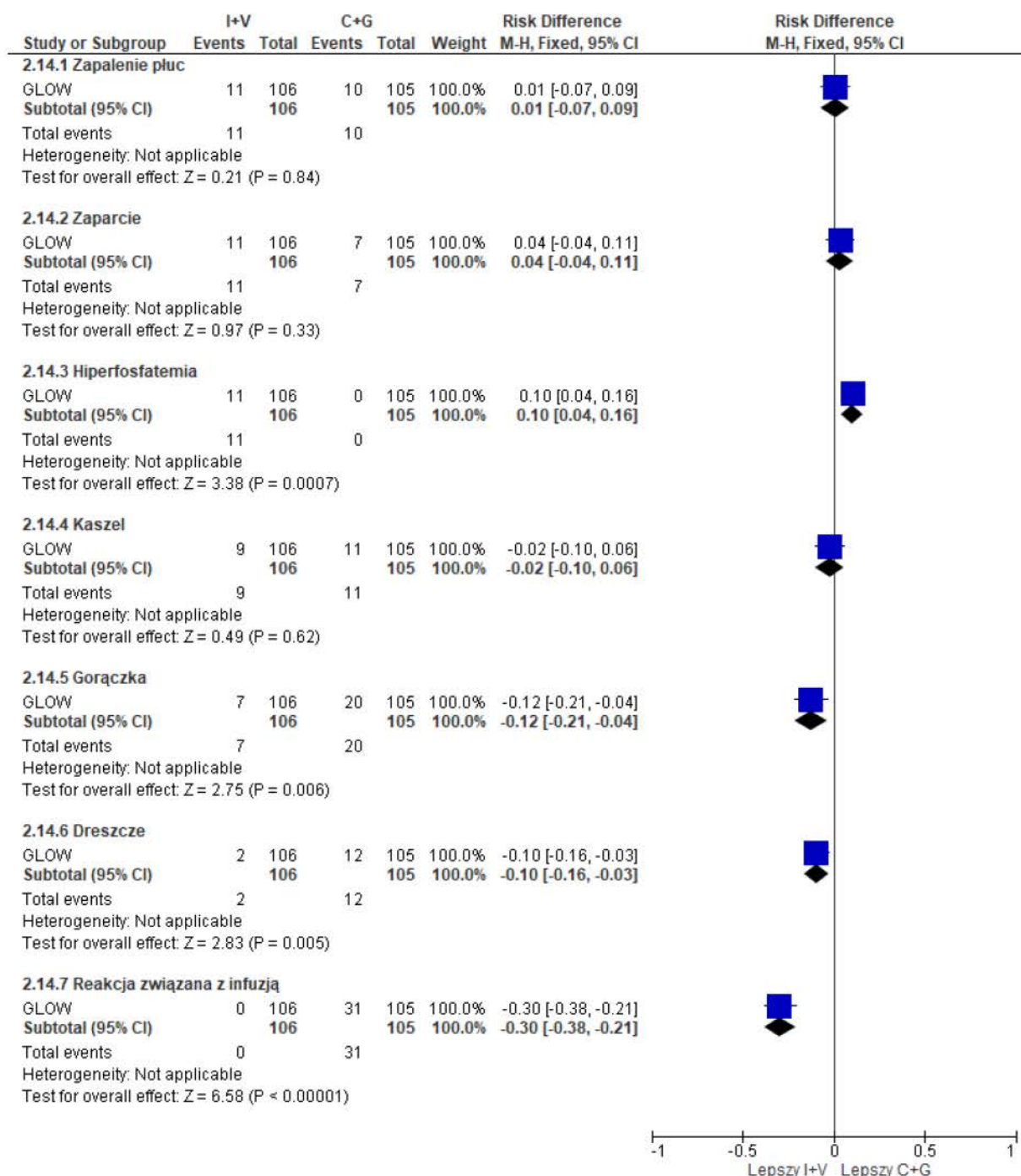
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 2. (RD).



Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 3. (OR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 3. (RD).



6.1.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4

Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW wykazała istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych

leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4:

- neutropenia: OR=0,55 [95%CI: 0,31; 0,95], p=0003; RD=-0,15 [95%CI: -0,28; -0,01], p=0,03; NNH_{27,7 mies.}=na;
- trombocytopenia: OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,62], p=0,003; RD=-0,14 [95%CI: -0,23; -0,06], p=0,001; NNH_{27,7 mies.}=na;

oraz większą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania biegunki stopnia 3 lub 4 (OR=12,04 [95%CI: 1,53; 95,04], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,16], p=0,002; NNH_{27,7 mies.}=10 [95%CI: 6; 30]).

W obu analizowanych grupach obserwowano zbliżone częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4:

- zakażenia i zarażenia: OR=1,52 [0,67; 3,45], p=ns; RD=0,05 [-0,04; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- nadciśnienie tętnicze: OR=4,20 [0,87; 20,29], p=ns; RD=0,06 [-0,0003; 0,11], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na.

Częstość występowania migotania przedsionków stopnia 3 lub 4 i hiponatremii stopnia 3-4 była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większa w grupie I+V niż w grupie C+G w przypadku parametru bezwzględnego (migotanie przedsionków: OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=15 [95%CI: 8; 62]; hiponatremia: OR=13,65 [95%CI: 0,76; 245,40], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=17 [95%CI: 9; 105]).

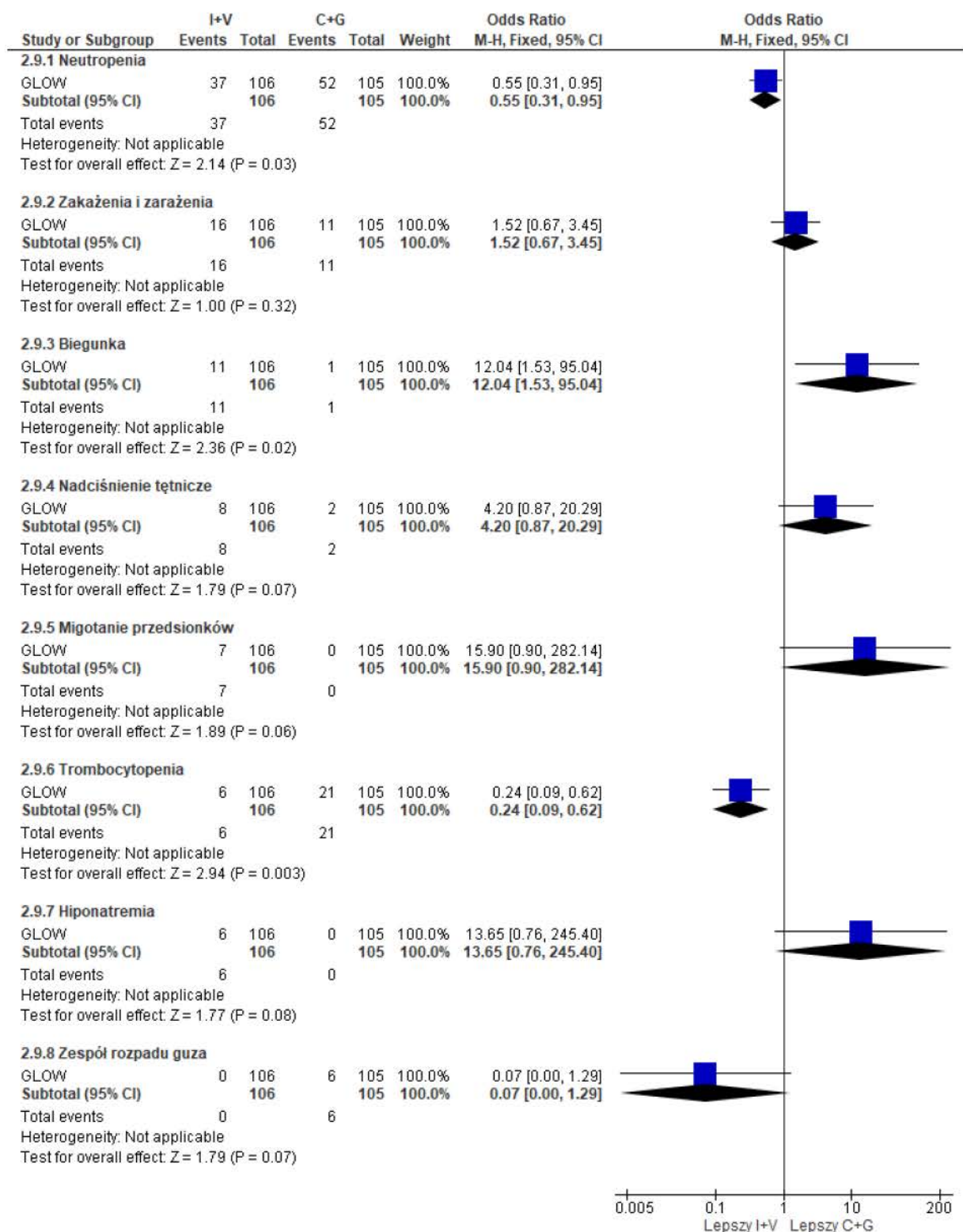
Częstość występowania zespołu rozpadu guza była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie mniejsza w grupie I+V niż w grupie C+G w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,29], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=na).

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4.

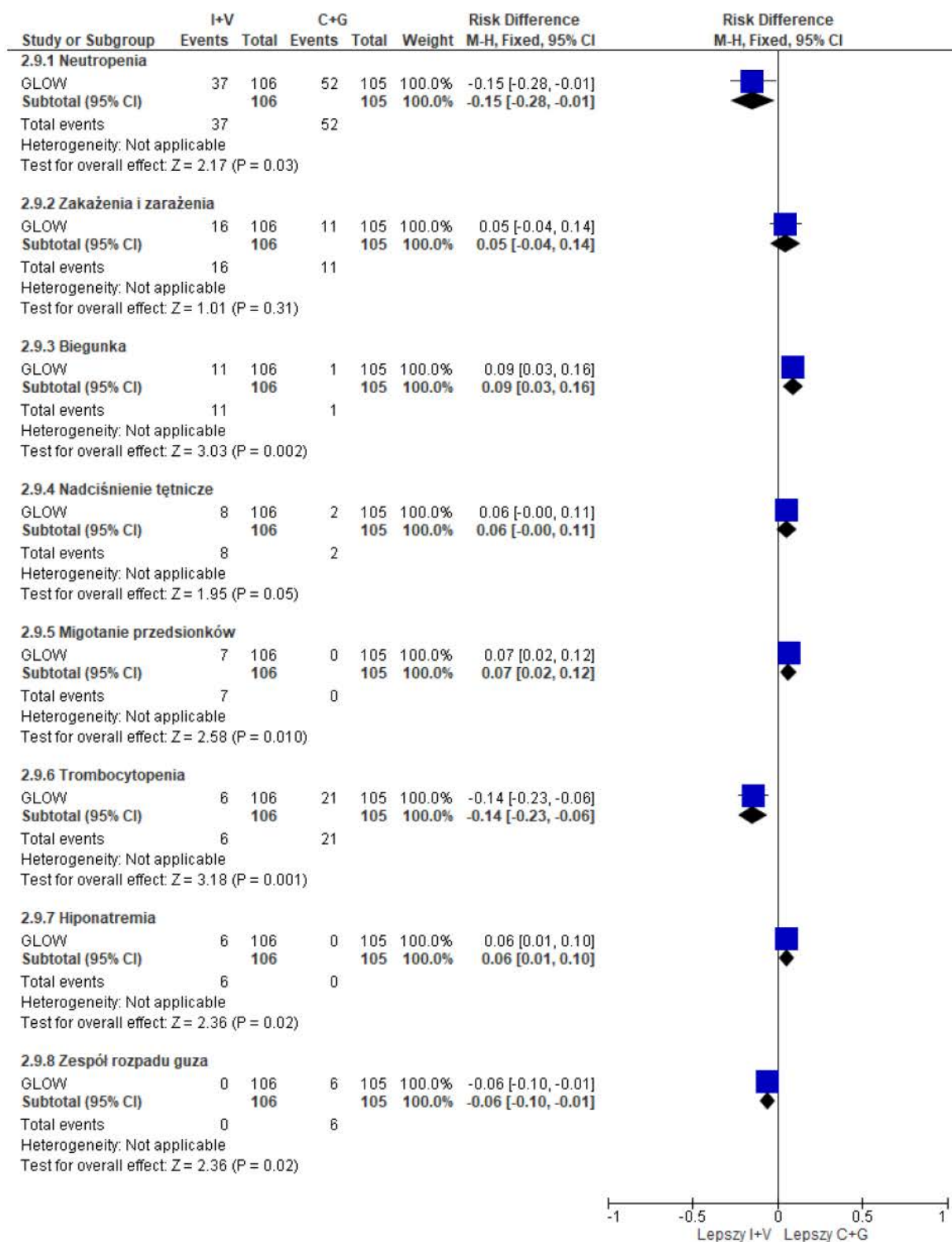
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Neutropenia	106/105	0,55 [0,31; 0,95]	0003	-0,15 [-0,28; -0,01]	0,03	na
Zakażenia i zarażenia	106/105	1,52 [0,67; 3,45]	ns	0,05 [-0,04; 0,14]	ns	na
Biegunka	106/105	12,04 [1,53; 95,04]	0,02	0,09 [0,03; 0,16]	0,002	10 [6; 30]
Nadciśnienie tętnicze	106/105	4,20 [0,87; 20,29]	ns	0,06 [-0,0003; 0,11]	ns	na
Migotanie przedsionków	106/105	15,90 [0,90; 282,14]	ns	0,07 [0,02; 0,12]	0,01	15 [8; 62]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Trombocytopenia	106/105	0,24 [0,90; 0,62]	0,003	-0,14 [-0,23; -0,06]	0,001	na
Hiponatremia	106/105	13,65 [0,76; 245,40]	ns	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	17 [9; 105]
Zespół rozpadu guza	106/105	0,07 [0,004; 1,29]	ns	-0,06 [-0,10; -0,01]	0,02	na

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (OR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (RD).



6.1.8 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5

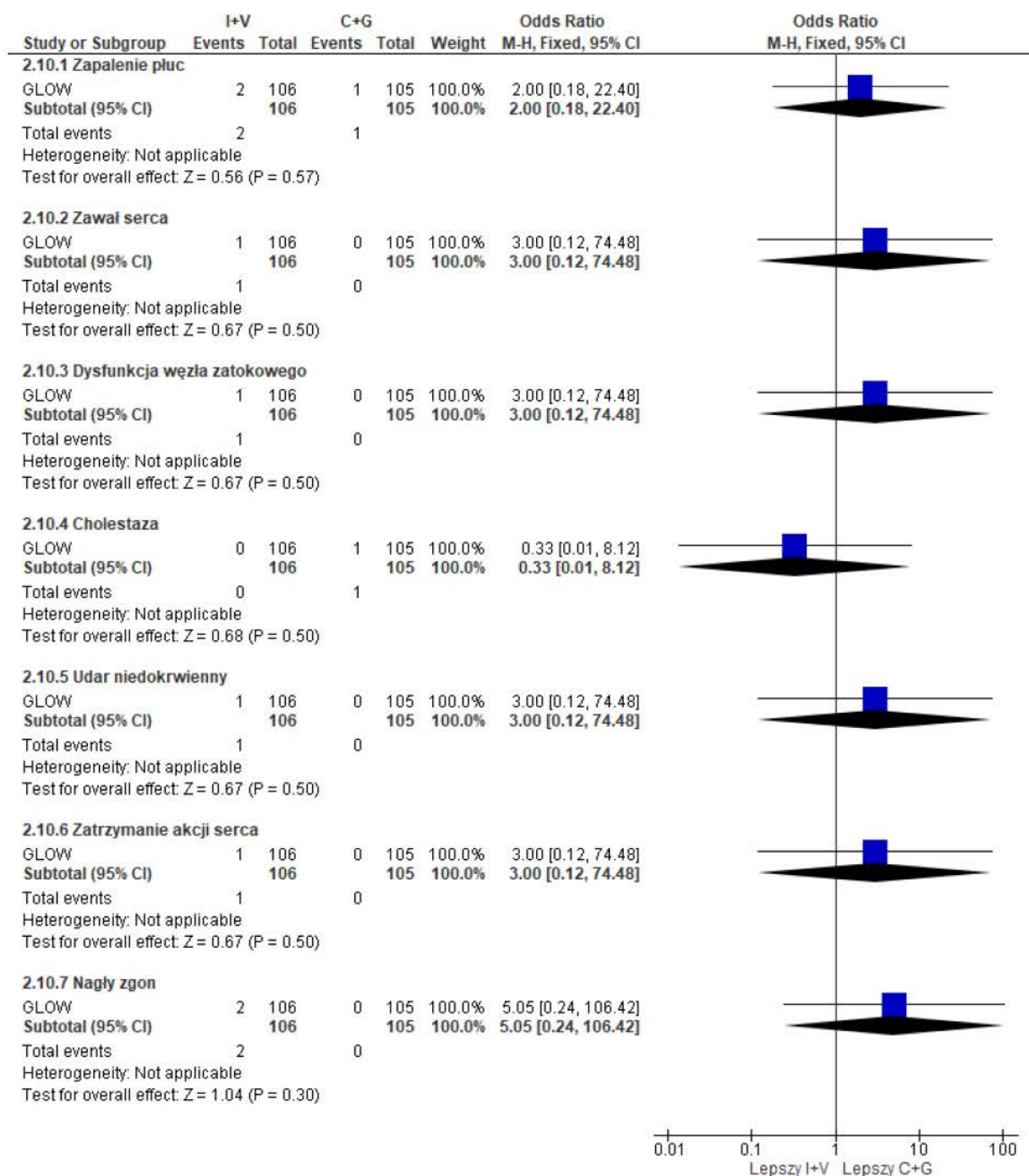
Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 5:

- zapalenie płuc: OR=2,00 [95%CI: 0,18; 22,40], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zawał serca: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- dysfunkcja węzła zatokowego: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- cholestaza: OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,12], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- udar niedokrwienny: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zatrzymanie akcji serca: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- nagły zgon: OR=5,05 [95%CI: 0,24; 106,42], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na.

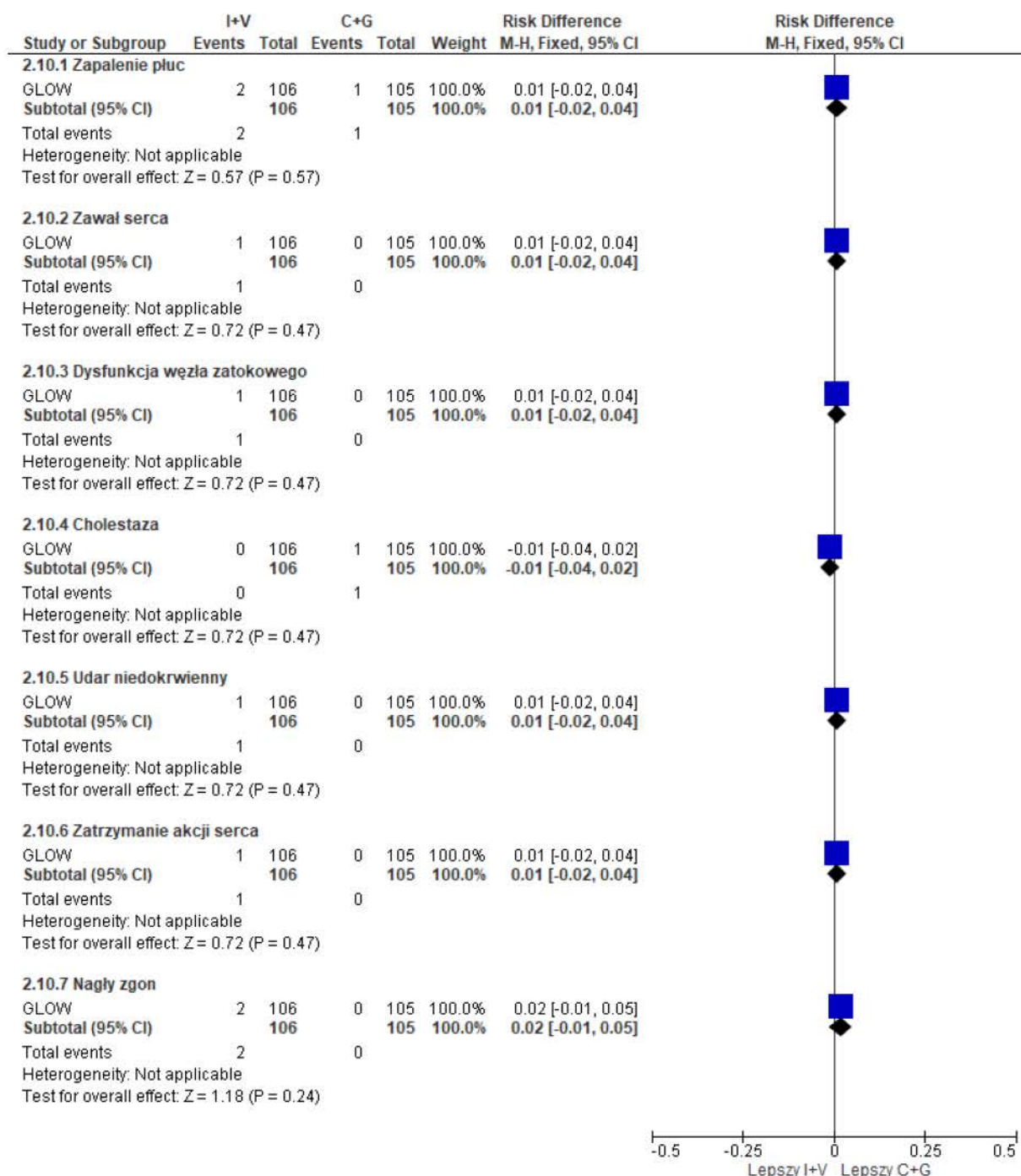
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie płuc	106/105	2,00 [0,18; 22,40]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Zawał serca	106/105	3,00 [0,12; 74,48]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Dysfunkcja węzła zatokowego	106/105	3,00 [0,12; 74,48]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Cholestaza	106/105	0,33 [0,01; 8,12]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Udar niedokrwienny	106/105	3,00 [0,12; 74,48]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Zatrzymanie akcji serca	106/105	3,00 [0,12; 74,48]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Nagły zgon	106/105	5,05 [0,24; 106,42]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5 (OR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5 (RD).



6.1.9 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu GLOW częstość występowania następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu analizowanych grupach:

- zakażenia (infekcje): OR=1,49 [95%CI: 0,61; 3,65], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,12], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- niedokrwistość (anemia): OR=1,50 [95%CI: 0,25; 9,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- biegunka: OR=3,03 [95%CI: 0,31; 29,60], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zawał serca: OR=7,14 [95%CI: 0,36; 139,86], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- gorączka neutropeniczna: OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,16], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- reakcje związane z infuzją: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zespół rozpadu guza: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na.

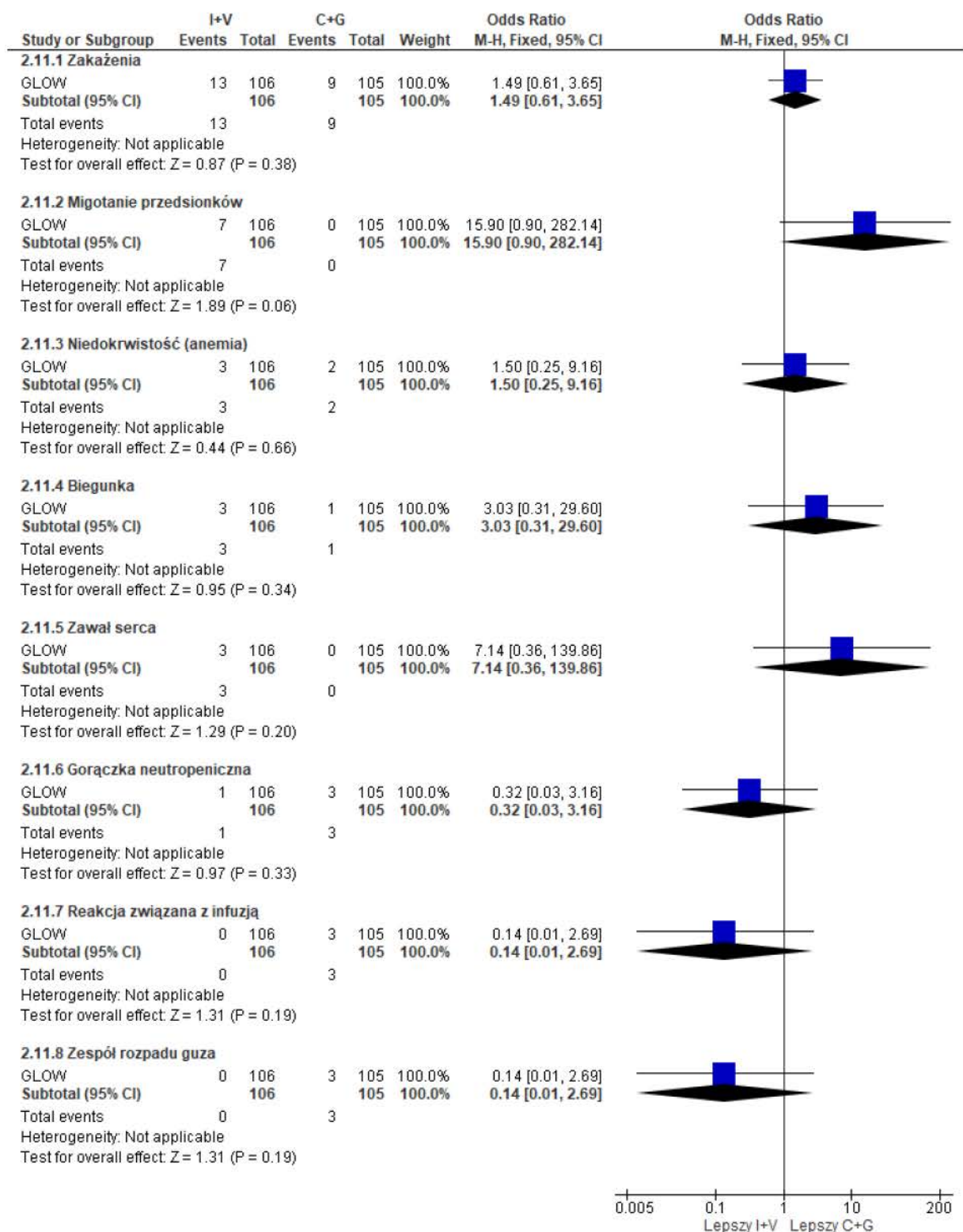
Ibrutinib z wenetoklaksem podawane są doustnie w związku z czym stosowanie schematu I+V nie powoduje reakcji związanych z infuzją.

Częstość występowania ciężkiego migotania przedsionków była porównywalna w obu analizowanych grupach w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większa w grupie I+V niż w grupie C+G w przypadku parametru bezwzględnego (OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=15 [95%CI: 8; 62]).

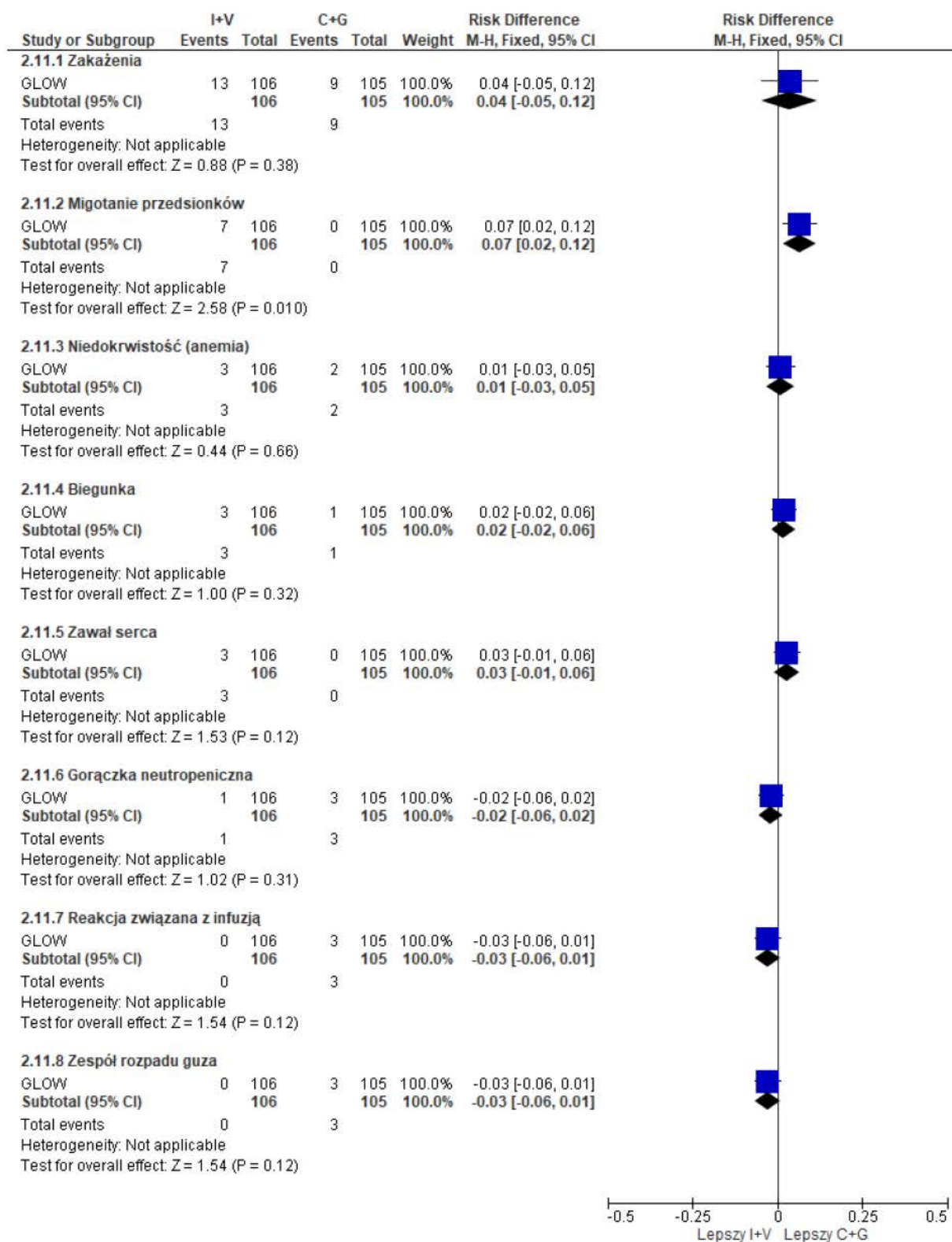
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zakażenia (infekcje)	106/105	1,49 [0,61; 3,65]	ns	0,04 [-0,05; 0,12]	ns	na
Migotanie przedsionków	106/105	15,90 [0,90; 282,14]	ns	0,07 [0,02; 0,12]	0,01	15 [8; 62]
Niedokrwistość (anemia)	106/105	1,50 [0,25; 9,16]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Biegunka	106/105	3,03 [0,31; 29,60]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
Zawał serca	106/105	7,14 [0,36; 139,86]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
Gorączka neutropeniczna	106/105	0,32 [0,03; 3,16]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na
Reakcje związane z infuzją	106/105	0,14 [0,01; 2,69]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zespół rozpadu guza	106/105	0,14 [0,01; 2,69]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na

Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



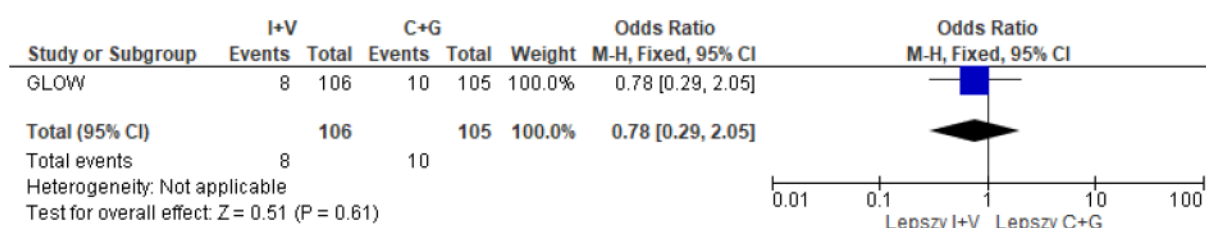
6.1.10 Nowotwór

W badaniu GLOW nowotwory złośliwe występowały z porównywalną częstością w obu analizowanych grupach (OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,05], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,10; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

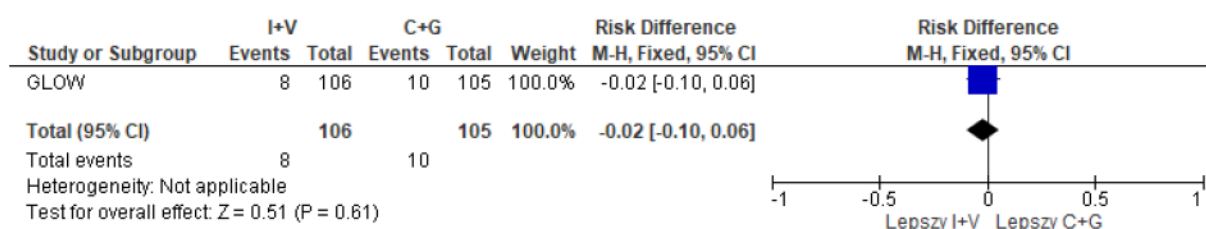
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwór złośliwy	106/105	0,78 [0,29; 2,05]	ns	-0,02 [-0,10; 0,06]	ns	na

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór (RD).



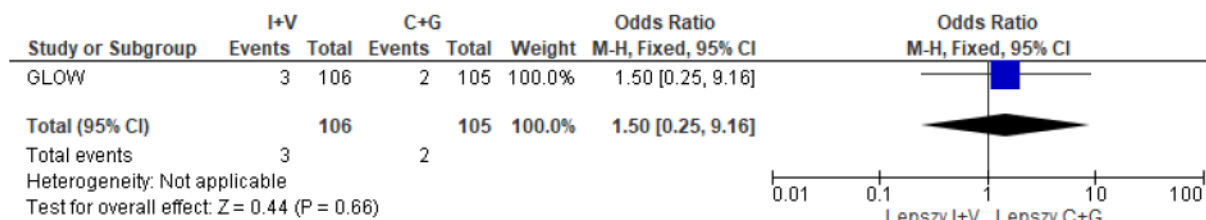
6.1.11 Transformacja Richtera

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) u 3 (2,8%) pacjentów leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem oraz u 2 (1,9%) pacjentów leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wystąpiła transformacja Richtera. Nie odnotowano istotnych statycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania transformacji Richtera (OR=1,50 [95%CI: 0,25 ;9,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na).

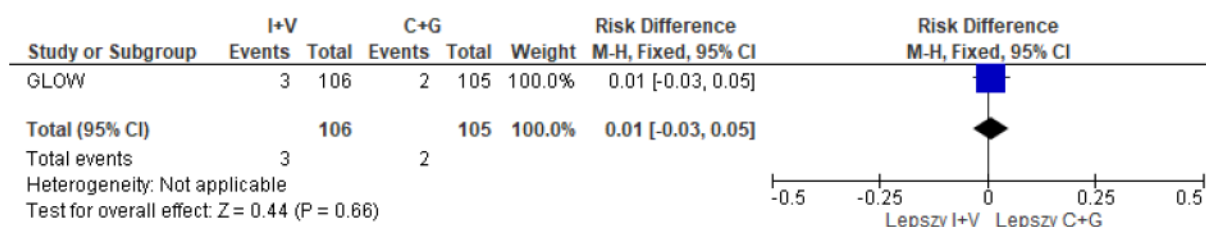
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Transformacja Richtera	106/105	1,50 [0,25 ;9,16]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na

Ryc. 56. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera (OR).



Ryc. 57. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera (RD).



6.2 I+V vs V+G



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

6.2.1 Zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6.2.2 Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6.2.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

[Redacted]

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

6.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

6.2.5 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

6.2.6 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block containing details of adverse events]

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

6.2.7 Transformacja Richtera

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.3 I+V vs FCR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

6.3.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.4 I+V vs BR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 08 listopada 2022 r. (patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy nie włączono badań efektywności praktycznej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.7.

8 Dodatkowe dowody naukowe

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) zidentyfikowano dodatkowo 2 badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (badanie CAPTIVATE i badanie Jain 2019), które zostały opisane w poniższych podrozdziałach.

8.1 CAPTIVATE

Metodyka badania CAPTIVATE

Badanie CAPTIVATE to międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w dwóch kohortach:

- kohorta MRD - po leczeniu I+V, pacjentów z potwierdzoną uMRD losowo przydzielono (faza zaślepiena) do jednej z dwóch grup otrzymującej ibrutynib w dawce 420 mg raz dziennie lub placebo do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; pacjentów bez potwierdzonej uMRD losowo przydzielono (faza otwarta) do jednej z dwóch grup otrzymującej ibrutynib w dawce 420 mg raz dziennie lub ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem (420 mg + 400 mg) do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności;
- kohorta o stałym czasie trwania leczenia (FD, ang. *fixed-duration*).

W obu kohortach leczenie rozpoczynano od 3 cykli ibrutynibu w monoterapii w dawce 420 mg raz dziennie, a następnie podawano ibrutynib z wenetoklaksem przez kolejnych 12 cykli. Docelowa dawka wenetoklaksu wynosiła 400 mg raz dziennie po standardowym 5-tygodniowym schemacie miareczkowania (zwiększania) dawki w celu redukcji ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Do badania włączono 323 dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagającą leczenia wg wytycznych *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL).

W niniejszej analizie uwzględniono kohortę FD, biorąc pod uwagę największą spójność z kryteriami włączenia do przeglądu (w zakresie interwencji). Opis i wyniki badania CAPTIVATE dla kohorty FD przedstawiono na podstawie publikacji Tam 2022.

W kohorcie FD 153 pacjentów ukończyło 3 cykle leczenia ibrutynibem i rozpoczęło leczenie w schemacie I+V. W fazie początkowej leczenie przerwało 6 chorych ze względu na zdarzenia niepożądane (3 chorych), wycofanie zgody (2 chorych) i zgon (1 chory). Pełne leczenie (12 cykli I+V) ukończyło 92% (147/159) pacjentów. Leczenie przerwało 6 chorych, w tym 2 chorych przerwało leczenie ibrutynibem ze względu na zdarzenia niepożądane i 4 chorych przerwało leczeniu ibrutynibem i wenetoklaksem ze względu na zdarzenia niepożądane (2

chorych), progresji choroby i transformacji Richtera (1 chory) oraz zdarzenia niepożądane (ibrutinib), a następnie decyzję badacza (wenetoklaks; 1 chorych).

Po zakończeniu schematu I+V, u pacjentów z potwierdzoną progresją choroby zgodnie z kryteriami iwCLL mogli wznowić leczenie ibrutinibem w monoterapii do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. U pacjentów z progresją po ponad 2 latach od zakończenia leczenia I+V, możliwe było rozważenie ponownego zastosowania schematu I+V.

Mediana okresu obserwacji w badaniu CAPTIVATE wyniosła 27,9 mies. (zakres: 0,8-33,2).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dla kohorty FD była całkowita odpowiedź na leczenie (CR lub CR z niekompletną regeneracją szpiku [CRi]) u pacjentów bez delecji 17p w ocenie badacza zgodnie z kryteriami iwCLL. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik uMRD (<1 komórka na 10 000 leukocytów) w szpiku kostnym i krwi obwodowej, ogólną odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie) wg kryteriów iwCLL, zmniejszenie kategorii obciążenia ryzykiem TLS, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne i ocena fizyczna).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT). Dodatkowo wyniki oceny skuteczności przedstawiono w populacji chorych bez delecji 17p.

Charakterystykę badania CAPTIVATE oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora i rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 79. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego CAPTIVATE, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencja wraz z liczebnością grup (N)
CAPTIVATE	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy II	kohortowe	46 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Włoszech, Nowej Zelandii, Polsce i Hiszpanii*	323 pacjentów	mediana - 27,9 mies. (zakres: 0,8-33,2)	dorośli (18-70 lat) chorzy z wcześniej nieleczoną CLL/SLL wymagającą leczenia wg wytycznych iwCLL	I+V (FD)**, N=159 I+V (MRD)***, N=164

*na podstawie *clinicaltrials.gov*; **ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 (28-dniowych) cykli + wenetoklaks od 4 cyklu w schemacie miareczkowania (zwiększania) dawki, a następnie w dawce 400 mg raz dziennie (łącznie 12 cykli); ***w fazie przed randomizacją dawkowanie I+V analogicznie jak w kohorcie FD, a następnie (po randomizacji) u pacjentów z potwierdzoną uMRD - ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie lub placebo do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, natomiast u pacjentów bez potwierdzonej uMRD - ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie lub ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (420 mg + 400 mg) do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Tab. 80. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego CAPTIVATE, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Uzasadnienie liczebności
CAPTIVATE	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company</i> .	tak	tak

Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono chorych w wieku ≥ 18 lat i ≤ 70 lat z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagającą leczenia wg wytycznych *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* i mierzalną chorobą węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej. Pozostałe kryteria włączenia do badania obejmowały: ECOG 0-2 oraz odpowiednie funkcje wątroby i nerek. Wszyscy pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Z badania wykluczono chorych z potwierdzoną alergią na inhibitory oksydazy ksantynowej i/lub rasburykazę.

Charakterystyka populacji

W badanej populacji (kohorta FD) 159 pacjentów ponad połowę (67%; 106 chorych) stanowili mężczyźni, a mediana wieku chorych wyniosła 60 (zakres: 33-71) lat. Chorzy w wieku ≥ 35 lat stanowili 28% populacji. Wysoki odsetek pacjentów miał jedną lub więcej cech wysokiego ryzyka, tj. delecja 17p (13%; 20 chorych), delecja 17p i/lub mutacja TP53 (17%; 27 chorych), złożony kariotyp (19%; 31 chorych), uIGHV (56%; 89 chorych) lub delecja 11q bez delecji 17p (18%; 28 chorych).

Tab. 81. Charakterystyka populacji chorych w kohorcie FD w badaniu CAPTIVATE.

Charakterystyka	I+V FD (N= 159)
Wiek, lata, mediana (zakres)	60 (33-71)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	45 (28)
Mężczyźni, n (%)	106 (67)
CLL, n (%)	146 (92)
SLL, n (%)	13 (8)
ECOG, n (%)	
0	110 (69)
1	49 (31)
Stopień zaawansowania w skali Rai, n (%)	
O/I/II	113 (71)
III/IV	44 (28)
Brak danych	2 (1)
Klasyfikacja cytogenetyczna, n (%)	
Delecja 17p	20 (13)
Delecja 11q	28 (18)
Trisomia 12	23 (14)
Brak zmian	33 (21)
Delecja 13q	55 (34)
Nieznana	1 (1)
Mutacja TP53, n (%)	
Tak	16 (10)

Charakterystyka	I+V FD (N= 159)
Nie	142 (89)
Nieznana	1 (1)
Delecja 17p i/lub mutacja TP53, n (%)	
Tak	27 (17)
Nie	129 (81)
Nieznana	3 (2)
Status IGHV, n (%)	
Mutacja	89 (56)
Brak mutacji	66 (42)
Nieznana	4 (3)
Złożony kariotyp (≥3 nieprawidłowości cytogenetyczne), n (%)	
Tak	31 (19)
Nie	102 (64)
Nieznana	26 (16)

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Odpowiedź na leczenia

W badaniu CAPTIVATE w populacji chorych bez delecji 17p całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 89 (56%; 95%CI: 48; 64] chorych. W populacji całkowitej oraz w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 odsetki chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie wyniosły odpowiednio 55% [95%CI: 48; 63] i 56% [95%CI: 37; 74]. W ocenie niezależnej komisji, całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 60% [95%CI: 25; 67] chorych w populacji całkowitej, 61% [95%CI: 53; 69] chorych w populacji chorych bez delecji 17p oraz 56% [95%CI: 37; 74] w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

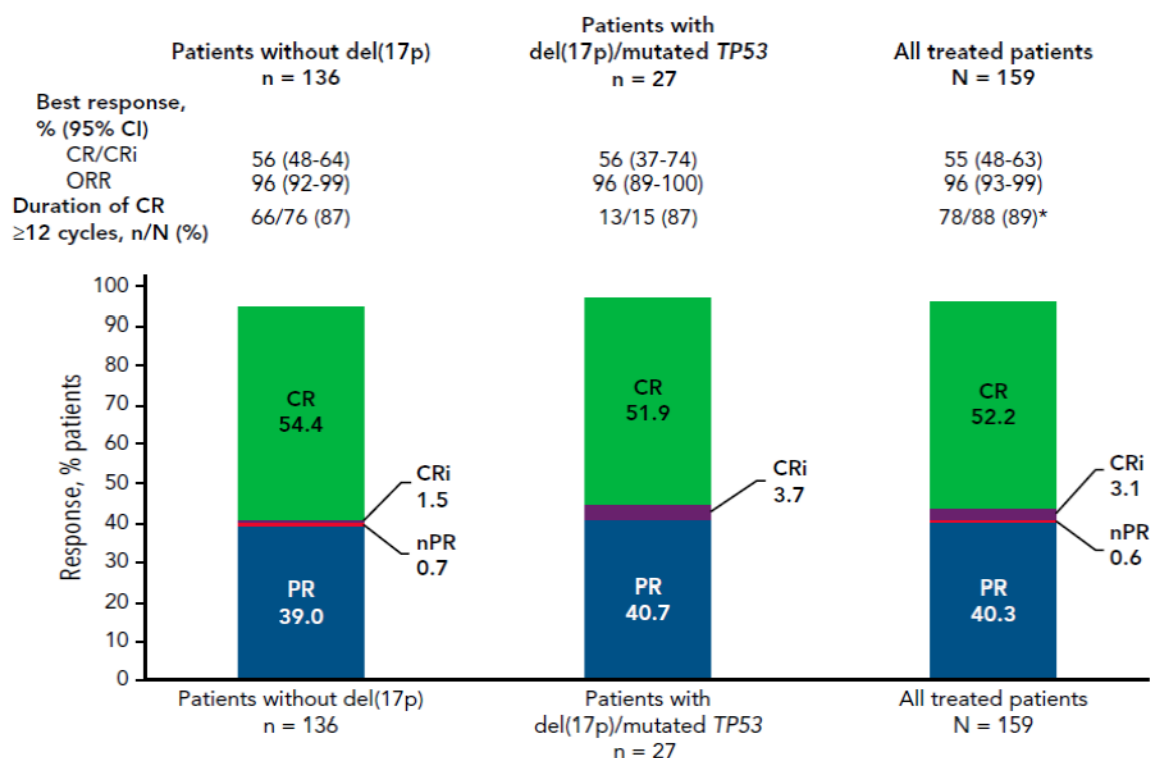
W ocenie badacza ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 96% [95%CI: 93; 99] chorych w populacji całkowitej, 96% [95%CI: 92; 99] chorych w populacji chorych bez delecji 17p oraz 96% [95%CI: 89; 100] w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Tab. 82. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).

Parametr	ITT (N=159)	Chorzy bez del17p (N=136)	Chorzy z del17p/mutTP53 (N=27)
Ocena badacza			
CR*, n** (%)	89 (56)	75 (55)	15 (56)
ORR, n (%)	153 (96)	131 (96)	26 (96)
Ocena niezależnej komisji			
CR*, n** (%)	96 (60)	83 (61)	15 (56)

*obejmuje całkowitą odpowiedź na leczenie i całkowitą odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku; **liczby chorych oszacowano na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Ryc. 58. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).



Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)

W populacji całkowitej minimalnej choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej i szpiku kostnym nie wykryto u odpowiednio 122 (77% [95% CI: 70; 83]) i 95 (60% [95%CI: 52; 67]) chorych. W populacji chorych bez delecji 17p odsetki chorych z uMRD we krwi obwodowej i szpiku kostnym wyniosły odpowiednio 76% [95% CI: 69; 84] i 62% [95% CI: 54; 70], natomiast w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 - odpowiednio 81% [95% CI: 67; 96] i 41% [95% CI: 22; 59] - patrz poniższa tabela.

Tab. 83. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).

Parametr	ITT (N=159)	Chorzy bez del17p (N=136)	Chorzy z del17p/mutTP53 (N=27)
uMRD we krwi obwodowej, n (%)	122 (77)	103 (76)	22 (81)
uMRD w szpiku kostnym, n (%)	95 (60)	84 (62)	11 (41)

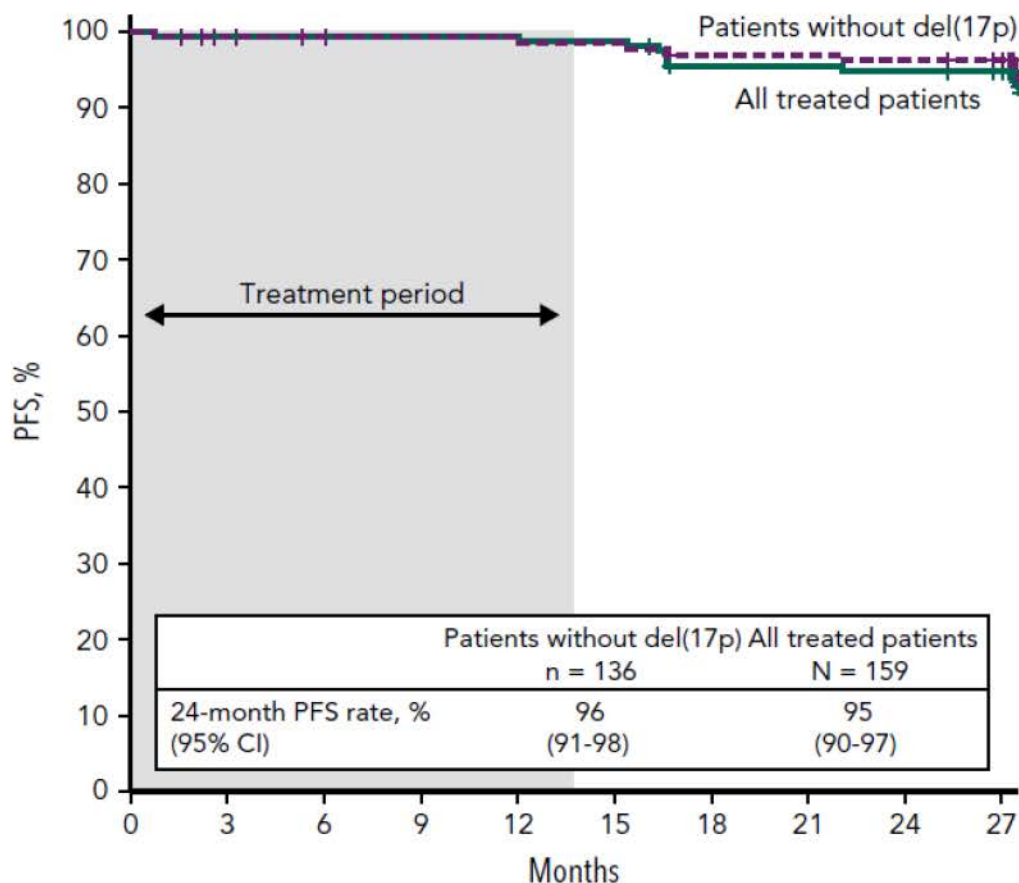
Przeżycie wolne od progresji choroby

Dla okresu obserwacji 27,9 mies. (mediana) odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby (w ocenie badacza) po 2 latach (24 miesiącach) wyniosły:

- 95% [95%CI: 90; 97] w populacji całkowitej (patrz: Ryc. 59);
- 96% [95%CI: 91; 98] w populacji chorych bez delecji 17p (patrz: Ryc. 59);
- 84% [95%CI: 63; 94] w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji są zbliżone do wyników przeżycia wolnego od bez progresji choroby w ocenie badacza.

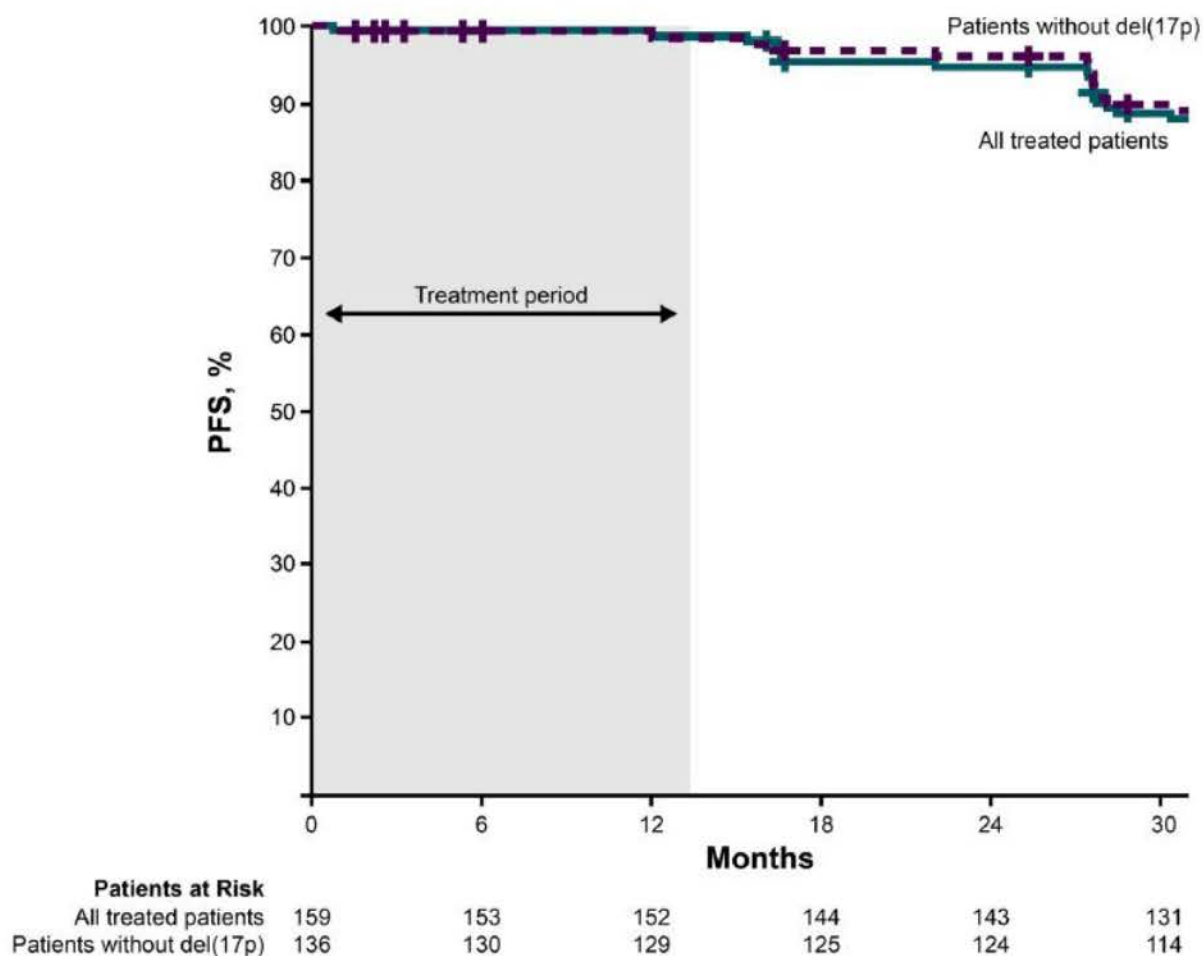
Ryc. 59. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).



Patients at risk											
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
All treated patients	159	155	153	152	152	151	144	144	143	141	
Patients without del(17p)	136	132	130	129	129	128	125	125	124	122	

Dla przedłużonej obserwacji odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby (w ocenie badacza) pozostały wysokie - patrz Ryc. 60.

Ryc. 60. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD) - przedłużona obserwacja.

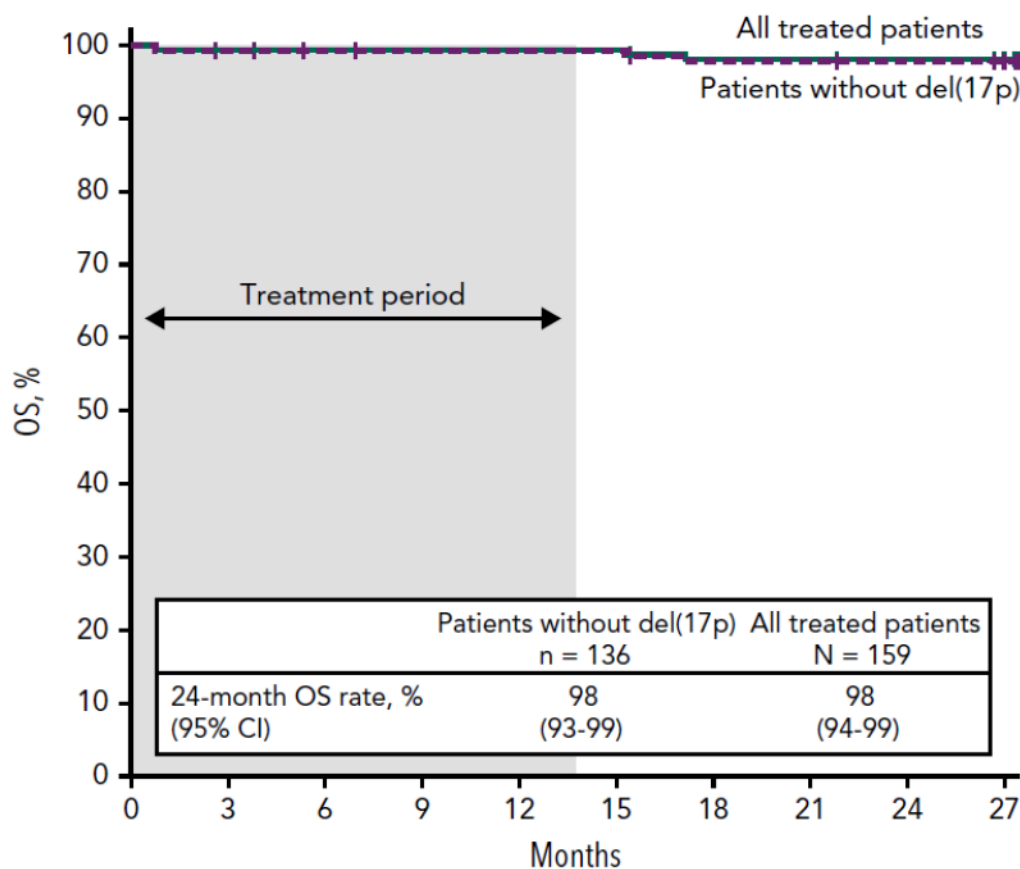


Przeżycie całkowite

Dla okresu obserwacji 27,9 mies. (mediana) odsetki chorych przeżywających po 2 latach (24 miesiącach) wyniosły:

- 98% [95%CI: 94; 99] w populacji całkowitej (patrz: Ryc. 61);
- 98% [95%CI: 93; 99] w populacji chorych bez delecji 17p (patrz: Ryc. 61);
- 96% [95%CI: 76; 99] w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Ryc. 61. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).



Patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
All treated patients	159	157	155	154	154	154	151	151	150	149	
Patients without del(17p)	136	134	132	131	131	131	128	128	127	126	

Zmniejszenie masy guza

W badaniu CAPTIVATE oceniano również ryzyko zespołu rozpadu guza (TLS) na początku badania oraz po 2 cyklach leczenia ibrutynibem w monoterapii. Na początku badania, 21% (34/159) chorych zostało przypisanych do grupy wysokiego ryzyka. Po 3 cyklach leczenia ibrutynibem tylko 1% (1/159) chorych był w grupie wysokiego ryzyka TLS. U żadnego chorego nie stwierdzono zmiany ryzyka TLS z niskiego lub średniego na wysokie. Odsetek pacjentów ze wskazaniem do hospitalizacji w celu monitorowania i profilaktyki TLS (zgodnie z informacjami dotyczącymi przypisywania wenetoklaksu) zmniejszył się z 40% (63/159) na początku badania do 18% (28/159) po wprowadzeniu ibrutynibu.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 13,8 mies. (zakres: 0,5-24,9), co odpowiada 15 28-dniowym cyklom leczenia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia była biegunka (62%), nudności (43%), neutropenia (42%) i bóle stawów (33%).

Raportowano głównie zdarzenia niepożądane stopnia 1 lub 2. Najczęściej występującymi zdarzenia niepożądanymi stopnia 3 lub 4 była neutropenia (33%), nadciśnienie tętnicze (6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (5%). Odnotowano jeden zgon w początkowej fazie leczenia ibrutynibem.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem.

Tab. 84. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD). Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=159)	
	ZN łącznie	ZN stopnia 3 lub 4
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane*		
Biegunka	99 (62)	5 (3)
Nudności	68 (43)	2 (1)
Neutropenia	66 (42)	52 (33)
Ból stawów	53 (33)	2 (1)
Nadciśnienie tętnicze	25 (16)	9 (6)
Zmniejszenie liczby neutrofilii	16 (10)	8 (5)
Inne, klinicznie istotne zdarzenia niepożądane		
Migotanie przedsionków	7 (4)	2 (1)
Duży krwotok	3 (2)	2 (1)
Parametry laboratoryjne - hematologiczne		
Zmniejszenie liczby neutrofilii	115 (72)	60 (38)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	94 (59)	20 (13)
Zmniejszona hemoglobina	31 (19)	0
Parametry laboratoryjne - chemiczne		
Skorygowane zmniejszenie stężenia wapnia	61 (38)	1 (1)
Wzrost potasu	39 (25)	4 (3)
Wzrost kwasu moczowego	34 (21)	34 (21)
Wzrost kreatyniny	27 (17)	0

*ZN łącznie występujące u $\geq 30\%$ chorych lub ZN stopnia 3 lub 4 występujące u $\geq 5\%$ chorych.

Wśród innych zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznych, migotanie przedsionków dowolnego stopnia wystąpiło u 7 (4%) chorych, a stopnia ≥ 3 u 2 (1%) chorych. Duży krwotok wystąpił u 3 (2%) chorych. Krwawienia dowolnego stopnia wystąpiły u 61% (37/61) pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe/przeciwpłytkowe. Zakażenia dowolnego stopnia raportowano u 106 (67%), a stopnia ≥ 3 u 13 (8%) chorych. Zdarzenia niepożądane 5 stopnia wystąpił u 7 (7%) chorych. Odnotowano wystąpienie gorączki neutropenicznej (4 stopnia) u 1 chorego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 36 (23%) chorych - patrz poniższa tabela.

Tab. 85. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD). Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	I+V (N= 159)
Zapalenie tkanki łącznej	36 (23)
Zapalenie płuc	4 (3)
Migotanie przedsionków	3 (2)
Duszność	2 (1)
Hiponatremia	2 (1)
Wymioty	2 (1)

U 9 (6%) chorych zdarzenia niepożądane doprowadziły do redukcji dawki ibrutynibu, u 18 (11%) chorych do redukcji dawki wenetoklaksu, a u 6 (4%) do redukcji dawki zarówno ibrutynibu, jak i wenetoklaksu. Z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie ibrutynibem, wenetoklaksem lub ibrutynibem i wenetoklaksem przerwało odpowiednio 5 (3%), 1 (1%) i 2 (1%) chorych.

Leczenie ukończyło 92% pacjentów leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem. Terapia I+V wydaje się być dobrze tolerowana bez względu na jednocześnie przyjmowane leki, w szczególności leki przeciwzakrzepowe (11%), leki przeciwplatekcyjne (31%), leki przeciwnadciśnieniowe (36%) oraz środki redukujące kwasowość (44%), takie jak inhibitory pompy protonowej (30%).

8.2 Jain 2019

Metodyka badania Jain 2019

Badanie Jain 2019 to badanie kliniczne fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia wg wytycznych iwCLL.

Do badania włączono 80 chorych z wcześniej nieleczoną CLL, którzy otrzymali leczenie w schemacie I+V, tj. ibrutynib w monoterapii w dawce 420 mg raz dziennie przez 3 (28-dniowe) cykle, a następnie w połączeniu z wenetoklaksem (zaczynając od standardowego schematu miareczkowania dawki do 400 mg/d) przez łączenie 24 cykle. 5 chorych przerwało leczenie w początkowej fazie leczenia ibrutynibem w monoterapii - leczenie skojarzone otrzymało 75 chorych.

Mediana okresu obserwacji w badaniu Jain 2019 wyniosła 14,8 mies. (publikacja Jain 2019) i 38,5 (zakres: 5,6-51,1) mies. (publikacja Jain 2021).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była najlepsza odpowiedź, tj. całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi). Pozostałe punkty końcowe w badaniu obejmowały: niewykrywalną minimalną chorobę resztkową (uMRD) w szpiku kostnym, przeżycia wolne od presji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Charakterystykę badania Jain 2019 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora i rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 86. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Jain 2019, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencja wraz z liczebnością grup (N)
Jain 2019	badanie kliniczne fazy II	jednoramienne	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	80 pacjentów	mediana - 14,8 (Jain 2019); 38,5 (zakres: 5,6-51,1) mies. (Jain 2021)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną CLL wymagającą leczenia wg wytycznych iwCLL**	I+V**, N=80

*badanie obejmowało dodatkowo chorych z wcześniej leczoną CLL jednak wyniki zostały opisane w innej publikacji; **ibrutinib w dawce 420 mg raz dziennie przez 27 (28-dniowych) cykli + wenetoklaks od 4 cyklu w schemacie miareczkowania (zwiększania) dawki, a następnie w dawce 400 mg raz dziennie (łącznie 24 cykle).

Tab. 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Jain 2019, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Uzasadnienie liczebności
Jain 2019	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez <i>AbbVie</i> .	tak	tak

Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono chorych wysokiego ryzyka lub w wieku ≥ 65 lat z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) wymagającą leczenia wg wytycznych *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL). Pozostałe kryteria włączenia do badania obejmowały: co najmniej jedna cecha genetyczna wysokiego ryzyka (delecja 17p, mutacja TP53, delecja 11q lub brak mutacji IGHV), ECOG ≤ 2 , odpowiednia czynność nerek (klirens kreatyniny > 50 ml/min) i czynność wątroby.

Z badania wykluczono m. in chorych:

- którzy mieli poważny zabieg chirurgiczny, chemioterapię, terapię biologiczną, immunoterapię, terapię eksperymentalną w ciągu 3 tygodni przed pierwszą dawką leków;
- z niekontrolowanym, aktywnym zakażeniem ogólnoustrojowym (wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym) lub aktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B;
- z aktywnym zapaleniem wątroby typu C;
- z aktywnym niekontrolowanym zjawiskiem autoimmunologicznym (autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub immunologiczna trombocytopenia) wymagającym steroidoterapii w dawce > 20 mg prednizonu na dobę;
- z poważną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak niekontrolowane lub objawowe arytmie, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 2 miesięcy od badania przesiewowego lub choroba serca w klasie 3 lub 4 zgodnie z klasyfikacją funkcjonalną *New York Heart Association* (NYHA).

Ze względu na potencjalne interakcje leków wykluczono również chorych ze znaną pozytywną serologią wirusa HIV. Pozostałe kryteria wykluczenia z badania obejmowały: jednoczesne stosowanie warfaryny, ciężę lub karmienie piersią (u kobiet), stosowanie silnych inhibitorów CYP3A lub silnych induktorów CYP3A w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia.

Charakterystyka populacji

Do badania włączono 80 chorych w wieku 65 (mediana; zakres: 26-83) lat, a 30% chorych było w wieku ≥ 70 lat. Ponad połowę (71%, 57 chorych) stanowili mężczyźni. Charakterystykę chorych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 88. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Jain 2019.

Charakterystyka	I+V (N=80)
Wiek, lata, mediana (zakres)	65 (26-83)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	43 (54)
Wiek ≥ 70 lat, n (%)	24 (30)
Mężczyźni, n (%)	57 (71)

Charakterystyka	I+V (N=80)
Status cytogenetyczny wg FISH, n (%)	
Delecja 17p	14 (18)
Delecja 11q	20 (25)
Trisomia 12	17 (21)
negatywny	10 (12)
delecja 13q	19 (24)
Status mutacji IGHV, n (%)	
Brak mutacji	63/76 (83)
Mutacja	13/76 (17)

ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu wcześniej nieleczonej CLL dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 34,8 mies.).

Całkowita odpowiedź na leczenie

Po 12. cyklach terapii skojarzonej 55 (69%) chorych uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie i 14 (18%) chorych było w częściowej remisji. Po 24. cyklach terapii skojarzonej również 55 (69%) chorych uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a w częściowej remisji było 10 (13%) chorych. Całkowitą odpowiedź na leczenie w czasie trwania leczenia uzyskało łącznie 62 (78%) chorych.

Tab. 89. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRI) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.

Parametr	12. cykl I+V (N=80)	24. cykl I+V (N=80)	I+V (N=80), najlepsza odpowiedź
CR/CRI	55 (69)	55 (69)	62 (78)

CR- całkowita odpowiedź na leczenie; CRI - całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją hematologiczną.

Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)

Z każdą kolejną oceną podczas terapii skojarzonej co raz większa liczba chorych uzyskiwała remisję uMRD w szpiku kostnym. W 12. cyklu leczenia skojarzonego 45 (56%) chorych miało niewykrywalną minimalną chorobę resztkową w szpiku kostnym, 19 (24%) miało niską pozytywną odpowiedź MRD (0,001 do <1%), 5 (6%) miało wysoko pozytywną minimalną chorobę resztkową ($\geq 1\%$), a 11 (14%) chorych przerwało leczenie przed 12. cyklem.

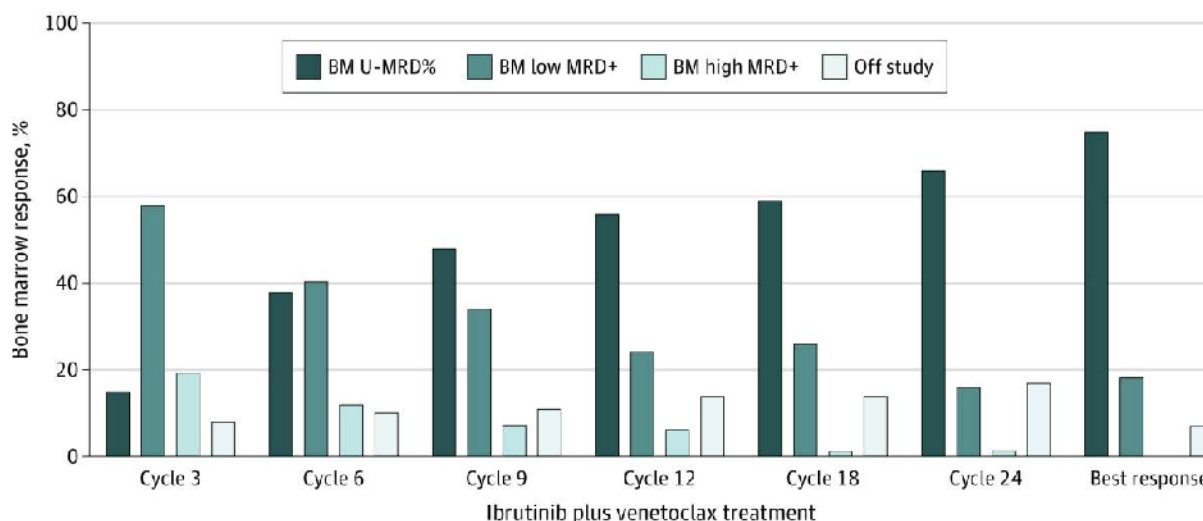
W 12. cyklu leczenia skojarzonego 53 (66%) chorych miało niewykrywalną minimalną chorobę resztkową w szpiku kostnym, 13 (16%) miało niską pozytywną odpowiedź MRD, 1 (1%) miało wysoko pozytywną minimalną chorobę resztkową, a 13 (16%) chorych przerwało leczenie przed 12. cyklem.

Łącznie, 60 (75%) chorych uzyskało remisję uMRD w szpiku kostnym w czasie trwania leczenia, co stanowiło najlepszą odpowiedź na leczenie.

Tab. 90. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.

Parametr	12. cykl I+V (N=80)	24. cykl I+V (N=80)	I+V (N=80), najlepsza odpowiedź
uMRD	45 (56)	53 (66)	60 (75)
MRD+ (niska)	19 (24)	13 (16)	-
MRD+ (wysoka)	5 (6)	1 (1)	-

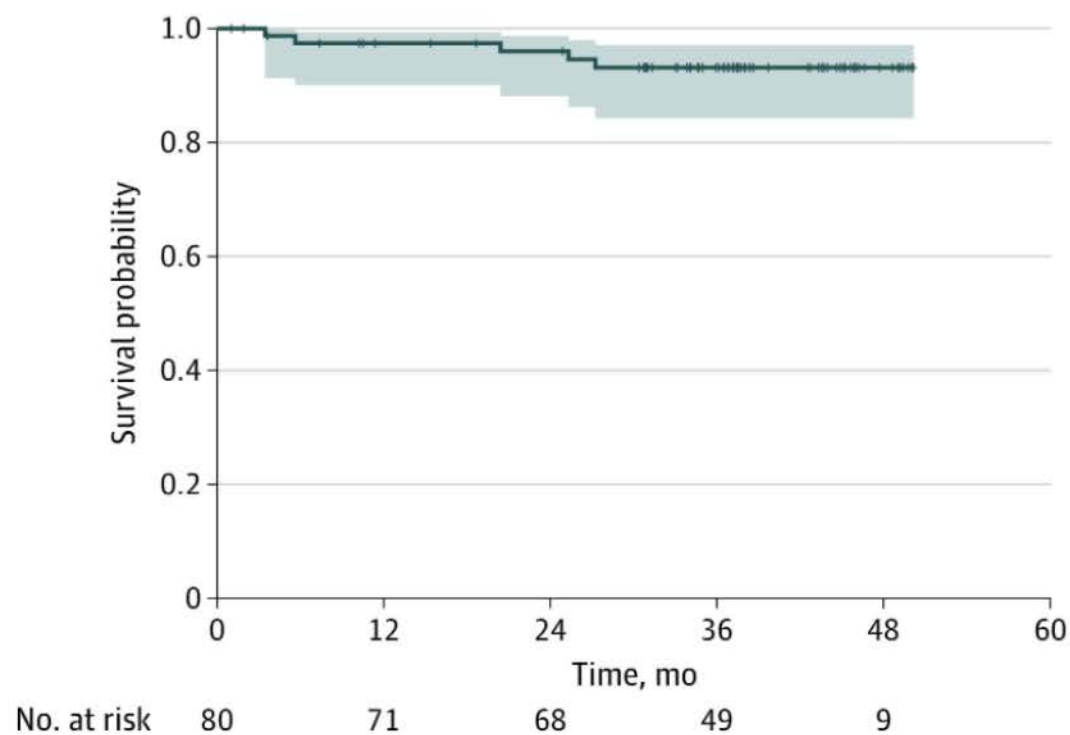
Ryc. 62. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.



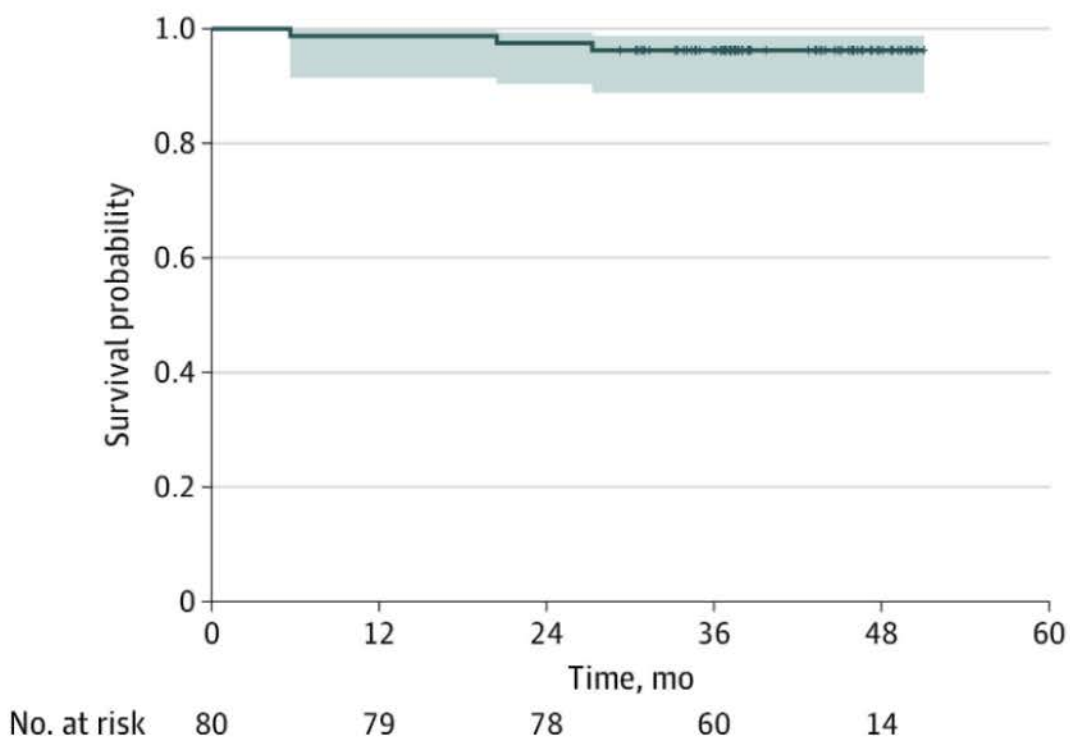
Przeżycia wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 3 latach wyniosło 93% [95%CI: 88; 99] (patrz Ryc. 63), a przeżycie całkowite - 96% [95%CI: 92; 100] (patrz Ryc. 64). U żadnego chorego nie wystąpiła progresja choroby. U dwóch chorych rozwinęła się transformacja Richtera (u 1 podczas zwiększania dawki wenetoklaksu i u 1 podczas 24 cyklu terapii skojarzonej; na dzień publikacji obaj pacjenci żyli i byli w stanie remisji po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych). W czasie trwania badania zmarło 3 pacjentów: 2 pacjentów przerwało leczenie w czasie 1 cyklu monoterapii ibrutynibem i zmarło odpowiednio 6 i 27 miesięcy później od zakażenia po dodatkowym leczeniu CLL; 1 pacjent zmarł w 19. cyklu terapii skojarzonej w czasie remisji uMRD w szpiku kostnym.

Ryc. 63. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu Jain 2019.



Ryc. 64. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Jain 2019.



ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu wcześniej nieleczonej CLL dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 34,8 mies.).

W badaniu Jain 2019 neutropenia 3 lub 4 stopnia wystąpiła u 41 (51%) chorych, a trombocytopenia 3 stopnia u 2 (2%) chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono niehematologiczne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia oraz stopnia ≥ 3 występujące u co najmniej 5% pacjentów.

Tab. 91. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Jain 2019. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=80)	
	Dowolnego stopnia	Stopnia ≥ 3
Siniaki	61 (76)	0
Ból stawów	46 (58)	2 (2)
Biegunka	42 (53)	0
Nudności/wymioty	33 (41)	0
Mialgia (ból mięśni)	28 (35)	1 (1)
Wysypka skórna	19 (24)	0
Zmiany w paznokciach	16 (20)	0
Zmęczenie	15 (19)	1 (1)
Choroba refluksowa przetyku	14 (18)	0
Nadciśnienie	13 (16)	8 (10)
Migotanie przedsionków	12 (15)	8 (10)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	12 (15)	0
Sucha skóra	11 (14)	0
Zaparcia	8 (10)	0
Zwiększony poziom kreatyniny	7 (9)	0
Ból głowy	6 (8)	0
Krwawienie z nosa	6 (8)	0
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	5 (6)	1 (1)

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL) odnaleziono jeden komunikat w sprawie zaleceń dotyczących modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych (URPL 2022). W komunikacie przedstawiono następujące informacje:

- Ibrutinib zwiększa ryzyko wystąpienia śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca.
- Pacjenci w zaawansowanym wieku, ze stanem sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 2. lub współistniejącymi chorobami serca mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym
- Przed rozpoczęciem stosowania ibrutynibu należy dokonać odpowiedniej oceny klinicznej historii choroby i czynności serca.
- U pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imbruvica; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.
- Pacjenci podczas leczenia powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów pogorszenia czynności serca i jeśli one wystąpią, odpowiednio leczeni.
- Należy wstrzymać podawanie ibrutynibu w przypadku nowego wystąpienia lub pogorszenia się niewydolności serca stopnia 2. lub zaburzeń rytmu serca stopnia 3. Leczenie można wznowić zgodnie z nowymi zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki.

Wg komunikatu zaktualizowane zostały dodatkowo punkty 4.2, 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), jednak nie są one uwzględnione w najnowszej wersji ChPL opublikowanej na stronie EMA.

nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania ibrutynibu i wenetoklaksu (URPL) – dostęp: 08.11.2022 r.

Na stronie URPL przedstawiono jednak komunikat dla pracowników ochrony zdrowia ze zaktualizowanymi zaleceniami dotyczącymi zespołu rozpadu guza u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutynibu i wenetoklaksu (EMA) - dostęp 08.11.2022 r.

PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), po dodatkowej ocenie dostępnych danych, nie stwierdził ryzyka nagłego zgonu lub zgonu z przyczyn sercowych w wyniku stosowania ibrutynibu z równoczesnym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (EMA 2021).

W poniższych tabelach przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynib lub wenetoklaks odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 08.11.2022 r.

Tab. 92. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynib.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 025	252	2 304
Zaburzenia serca	2 325	535	2 860
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	31	11	42
Zaburzenia ucha i błędnika	109	51	160
Zaburzenia endokrynologiczne	50	15	65
Zaburzenia oka	321	178	499
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 611	630	2 241
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	3 164	1 372	4 536
Zaburzenia wątroby	284	30	314
Zaburzenia układu immunologicznego	295	88	383
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 276	954	4 230
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 833	958	2 791
Nieprawidłowe wyniki badań	1 824	621	1 905
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	641	193	807
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	830	421	1 251
Choroby nowotworowe	1 558	378	1 936
Zaburzenia układu nerwowego	1 342	544	1 886
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2	0	2
Problemy związane z produktem	38	46	84

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia psychiczne	296	159	455
Zaburzenia nerek i układu moczowego	603	185	788
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	62	38	100
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 382	386	1 768
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 421	455	1 876
Sytuacje społeczne	25	7	32
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	225	372	597
Zaburzenia naczyniowe	989	346	1 335
Łącznie	12 901	4 147	17 048

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 08.11.2022 r.

Tab. 93. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wenetoklaks.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfaticznego	2 583	135	2 718
Zaburzenia serca	459	57	516
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	39	6	45
Zaburzenia ucha i błędnika	9	9	18
Zaburzenia endokrynologiczne	7	1	8
Zaburzenia oka	40	15	55
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	674	187	861
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 766	333	2 099
Zaburzenia wątroby	171	19	190
Zaburzenia układu immunologicznego	106	15	121
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 839	160	1 999
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	1 864	165	2 029
Nieprawidłowe wyniki badań	1 041	213	1 254
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	658	76	734
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	166	78	244
Choroby nowotworowe	1 385	138	1 523
Zaburzenia układu nerwowego	366	120	486

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3	0	3
Problemy związane z produktem	8	7	15
Zaburzenia psychiczne	99	48	147
Zaburzenia nerek i układu moczowego	243	23	269
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	17	6	23
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	447	85	532
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	243	88	331
Sytuacje społeczne	20	7	27
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	215	68	283
Zaburzenia naczyniowe	315	42	357
Łącznie	7 499	748	8 247

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 08.11.2022 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ibrutynibu i wenetoklaksu (FDA) - dostęp 08.11.2022 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia: hepatotoksyczności, arytmii komorowej (FDA 2018), zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (FDA 2017), krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego, niewydolności wątroby oraz zaburzeń widzenia (FDA 2016) w przypadku stosowaniu ibrutynibu.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższych tabelach przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynib lub wenetoklaks odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 08.11.2022 r.

Tab. 94. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutynib.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5 028
Zaburzenia serca	6 115

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	91
Zaburzenia ucha i błędnika	716
Zaburzenia endokrynologiczne	199
Zaburzenia oka	2 161
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 343
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	16 939
Zaburzenia wątroby	680
Zaburzenia układu immunologicznego	928
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10 777
Zranienia, zatrucia i powiktłania związane z procedurami	10 319
Nieprawidłowe wyniki badań	8 468
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 875
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 929
Choroby nowotworowe	3 510
Zaburzenia układu nerwowego	6 845
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	13
Problemy związane z produktem	174
Zaburzenia psychiczne	2 213
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 499
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	560
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	6 395
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 987
Sytuacje społeczne	135
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4 534
Zaburzenia naczyniowe	3 905
Łącznie	118 338

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 08.11.2022 r.

Tab. 95. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wenetoklaks.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 052
Zaburzenia serca	1 095
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	52
Zaburzenia ucha i błędnika	154
Zaburzenia endokrynologiczne	33
Zaburzenia oka	261
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 016
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9 077

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia wątroby	326
Zaburzenia układu immunologicznego	369
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 652
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	5 130
Nieprawidłowe wyniki badań	4 107
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 731
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 063
Choroby nowotworowe	2 745
Zaburzenia układu nerwowego	1 689
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	4
Problemy związane z produktem	45
Zaburzenia psychiczne	645
Zaburzenia nerek i układu moczowego	771
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	105
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 724
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 042
Sytuacje społeczne	103
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2 394
Zaburzenia naczyniowe	841
Łącznie	47 226

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 08.11.2022 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparatory dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Wybór terapii jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do dnia 08 listopada 2022 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW) oraz 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019) opisane jako dodatkowe dowody naukowe

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem pozostałych komparatorów, tj. wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem. Porównanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem możliwe było poprzez zidentyfikowane badanie kliniczne porównujące stosowanie schematu I+V ze schematem C+G (badanie GLOW) oraz [REDACTED]

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT), w przypadku porównania ze schematami FCR i BR nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania

pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym celem przeprowadzenia omawianych porównań wykorzystano [REDACTED]

Porównanie schematu I+V ze schematem FCR przeprowadzono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania ze schematem BR wykorzystano dane [REDACTED]

[REDACTED] Oba porównania mają ograniczenie, jednak ze względu na brak innych danych stanowią jedyną możliwość porównania analizowanych schematów.

Włączone do analizy badania, tj. badanie GLOW, [REDACTED], były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi metodą otwartej próby, z wyjątkiem badania [REDACTED]

Wszystkie badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością wg skali Jadad (badanie GLOW i [REDACTED] zostały oceniono na 2/5 punkty, a badania [REDACTED] ze względu na:

- brak opisu procesu randomizacji (GLOW, [REDACTED])
- braku zaślepienia badania (GLOW, [REDACTED]).

Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen zgodnie ze skalą Cochrane. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (wszystkie badania), „Ukrycie kodu randomizacji” (badania GLOW i [REDACTED]) oraz „Selektywne raportowanie” (badanie [REDACTED]). Należy jednak zaznaczyć, że są to badania we wskazaniu onkologicznym, w których głównymi punktami końcowymi jest ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz ocena przeżycia całkowitego (OS). Ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Wytyczne Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) z 2018 r. dotyczące wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych wskazują, że w zaślepienie badania nie jest konieczne do oceny przeżycia całkowitego (FDA 2018b). Ocena progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) w badaniach oparta jest o ściśle zdefiniowane kryteria m. in. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*, a więc brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.

Proces randomizacji w badaniach w zakresie większości parametrów był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Wyjątek stanowiły następujące parametry w wybranych badaniach:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W [REDACTED] ocenie skuteczności ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem uwzględniono [REDACTED]

Ograniczenie przeprowadzonego porównania [REDACTED] I+V vs V+G stanowi [REDACTED]

Do badań GLOW i [REDACTED] włączono chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematami opartymi na fludarabinie (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są to chorzy w „złym” stanie zdrowia; populacja UNFIT). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- GLOW: 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022);

[REDACTED]

W przypadku porównaniu ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze schematem FCR wykorzystano dane [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku porównania I+V ze schematem BR wykorzystano dane [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem badań wtórnych oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono również badań dotyczących efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych (dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak zaznaczyć, że badanie dla analizowanej interwencji zostało opublikowane w maju 2022 roku, a połączenie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych zostało zarejestrowane w sierpniu 2022 roku.

11 Dyskusja

Ibrutinib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) (Imbruvica ChPL) i został zarejestrowany w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. (Imbruvica EMA). Produkt leczniczy Imbruvica® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV oraz w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej, aktualnie refundowanych produktów leczniczych oraz wskazań do ich stosowania, jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych wybrano (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*):

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do dnia 08 listopada 2022 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW) oraz 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019) włączono do niniejszej analizy jako dodatkowe dowody naukowe.

Populacja uwzględniona we wniosku obejmuje dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Należy zaznaczyć, że populacje w badaniach GLOW

i CAPTIVATE nie pokrywają się w pełni z populacją wnioskowaną. W obu badaniach oprócz chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) uwzględniono również chorych chłoniakiem z małych limfocytów - badaniu CAPTIVATE chorzy z SLL stanowili 8% wszystkich chorych w kohorcie FD, natomiast w badaniu GLOW nie przedstawiono udziału chorych z CLL/SLL. Jednak zgodnie z definicją *National Cancer Institute* (NCI CLL/SLL) CLL i SLL to ta sama choroba, przy czym komórki nowotworowe CLL znajdują się głównie we krwi i szpiku kostnym, a w SLL - w węzłach chłonnych.

W badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazano, że stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem związane jest z istotnie statystycznie dłuższym niż stosowanie chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem przeżyciem wolnym od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (mediana PFS: nie osiągnięto vs 21,0 mies.; HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], $p<0,001$), jak i w ocenie badacza (HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], $p<0,05$). Przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki PFS w ocenie niezależnej komisji (HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], $p<0,001$). W grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem wykazano również istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=6,71 [95%CI: 3,52; 12,82], $p<0,00001$; RD=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p<0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]) oraz po 30 miesiącach (OR=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p<0,00001$; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], $p<0,00001$; NNT_{34,1 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]). W zakresie przeżycia całkowitego analiza podstawowa (mediana 27,7 mies.) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], $p=ns$). Z kolei w ramach przedłużonej obserwacji (mediana 34,1 mies.) wykazano numeryczne przewagi dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], $p=ns$).

Terapia ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem związana była z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie niezależnej komisji (OR=4,89 [95%CI: 2,39; 10,01], $p<0,00001$; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], $p<0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 7]), jak i w ocenie badacza (OR=5,38 [95%CI: 2,72; 10,62], $p<0,00001$; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43]; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 5]). Częściową odpowiedzi na leczenie raportowano istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem niż u chorych stosujących ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem (OR=0,23 [95%CI: 0,13; 0,41], $p<0,00001$; RD=-0,35 [95%CI: -0,47; -0,22], $p<0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=na). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR=1,18 [95%CI: 0,54; 2,56], $p=ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], $p=ns$; NTT_{27,7 mies.}=na), choroby stabilnej (OR=0,58 [95%CI: 0,23; 1,46], $p=ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], $p=ns$; NTT_{27,7 mies.}=na), czy progresji choroby (OR=0,99 [95%CI: 0,14; 7,16], $p=ns$; RD=-0,0002 [95%CI: -0,04; 0,04], $p=ns$; NTH_{27,7 mies.}=na). W badaniu oceniano również minimalną chorobę resztkową za pomocą sekwencjonowania nowej generacji oraz cytometrii przepływowej. Odsetki chorych, u których nie wykryto minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym lub we krwi obwodowej były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych

ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zgonów (OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na), zdarzeń niepożądanych łącznie OR=6,36 [95%CI: 0,75; 53,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,0004; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na); zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie (OR=1,06 [95%CI: 0,59; 1,89], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na) oraz zdarzeń niepożądanych stopnia 5 łącznie (OR=3,64 [95%CI: 0,74; 17,95], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (OR=2,25 [95%CI: 1,27; 4,00], p=ns; RD=0,19 [95%CI: 0,06; 0,31], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 17]). Profil bezpieczeństwa obu terapii był porównywalny pod względem występowania nowotworów złośliwych, transformacji Richtera oraz większości poszczególnych zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień, stopnia 3 lub 4, stopnia 5). Na obserwowane w badaniu klinicznym GLOW profile bezpieczeństwa może mieć wpływ fakt, że na początku badania, w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do grupy chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem było więcej chorych wieloma chorobami współistniejącymi.

Należy jednak zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem opisany w badaniu GLOW był spójny ze znanymi profilami działań niepożądanych dla ibrutynibu i wenetoklaksu, jak również z tym czego można spodziewać po leczeniu CLL w grupie chorych starszych z chorobami współistniejącymi. Niewiele zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu miało ograniczający wpływ na stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem - prawie 80% w ramieniu I+V ukończyło leczenie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (schemat V+G), fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (schemat FCR) oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR). Porównanie ██████████ ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze schematem V+G przeprowadzono w oparciu o ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

[Redacted text block]

Analizę skuteczności I+V vs V+G przedstawiono na podstawie [Redacted text block]

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- GLOW: 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Oba analizowane skojarzenia są innowacyjne (wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem został zarejestrowany w leczeniu wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej w 2020 r. i jest finansowany ze środków publicznych w Polsce od) o udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej skuteczności klinicznej, stąd [Redacted text block] Należy jednak zaznaczyć, że nawet

niewielka korzyść kliniczna w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby jest istotna z punktu widzenia pacjenta.

Wyniki porównania pośredniego I+V vs V+G na podstawie badań GLOW i [REDACTED] w zakresie bezpieczeństwa wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pośrednia ocena bezpieczeństwa wykazała również [REDACTED]

[REDACTED]

Fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) i bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR) stanowią komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) przede wszystkim w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia schematami opartymi na fludarabinie (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są to chorzy w „dobrym” stanie zdrowia; populacja FIT). W wielu krajach Unii Europejskiej uważa się, że młodsza (<65 lat) nieleczona wcześniej populacja pacjentów z CLL z dobrą czynnością nerek (CrCl>70 ml/min) kwalifikuje się do terapii opartych na fludarabinie.

W związku z powyższym w celu porównania I+V ze schematem FCR, w wariacie podstawowym populację zdefiniowano jako chorzy bez del17p, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. [REDACTED]

W celu przeprowadzenia porównania I+V vs FCR wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie I+V ze schematem FCR na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W zakresie bezpieczeństwa [Redacted text]

[Redacted text block]

W przypadku porównania ze schematem BR wykorzystano [Redacted text]

[Redacted text block]

Na podstawie porównania pośredniego I+V vs BR wykazano [Redacted text]

[Redacted text block]

Porównanie [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizowana interwencja, tj. preparat Imbruvica jest silnym, podawanym doustnie, kowalencyjnie wiążącym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona w nowotworach B-komórkowych, który aktualnie dostępny jest w dwóch postaciach: kapsulek (140 mg) i tabletek (140 mg, 280 mg, 420 mg i 560 mg). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

dane Wnioskodawcy).

W leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zalecana dawka ibrutinibu to 420 mg podawane z posiłkiem lub bez. W przypadku handlowego preparatu Imbruvica zawierającego 140 mg ibrutinibu konieczne jest przyjmowanie trzech kapsulek codziennie. Wprowadzenie nowej postaci preparatu Imbruvica pozwala na zredukowanie liczby przyjmowanych pigułek (w przypadku dawki 420 mg: z 3 kapsulek do 1 tabletki) poprawiając w ten sposób przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*) i łatwość podawania (*dozowania*).

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem poprzez rozszerzenie wskazań istniejącego programu lekowego zapewni chorym z przewlekłą białaczką limfocytową dostęp do innowacyjnej terapii zwiększającej długość życia i wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. W populacji chorych w „dobrym” stanie zdrowia stosowane są głównie mniej skuteczne standardowe schematy chemioterapii - innowacyjne terapie (m. in. wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem) finansowane są ze środków publicznych w Polsce głównie u chorych z chorobami współistniejącymi lub zaburzeniami czynności nerek (Obwieszczenie MZ).

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 08 listopada 2022 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (schemat V+G), fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (schemat FCR) oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR). Porównanie [REDAKTOWANO] ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze schematem V+G przeprowadzono w oparciu o [REDAKTOWANO]

Do analizy włączono dodatkowo 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019). Badania te zostało włączone jako dodatkowe dowody naukowe.

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym w celu przeprowadzenia porównania I+V z wybranymi komparatorami (FCR i BR) wykorzystano [REDAKTOWANO]

W przypadku porównania ze schematem FCR [REDAKTOWANO]

Porównanie pośrednie I+V ze schematem BR przeprowadzono w oparciu o [REDAKTOWANO]

I+V vs C+G

Analiza skuteczności ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem na podstawie badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała:

- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji) w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych

chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (HR=0,216 [95%CI: 0,131; 0,357], p<0,001);

- mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem nie została osiągnięta [95%CI: 31,2 mies.; nie osiągnięto], a w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wyniosła 21,0 mies. [95%CI: 16,6; 24,7];
- przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki (HR=0,212 [95%CI: 0,129; 0,349], p<0,001);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 2 latach (OR=6,71 [95%CI: 3,52; 12,82], p<0,00001; RD=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]);
 - przedłużona obserwacja chorych (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) wykazała istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby po 30 miesiącach (OR=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], p<0,00001; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], p<0,00001; NNT_{34,1 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]);
- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (HR=0,207 [95%CI: 0,120; 0,357], p<0,05);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], p=ns.);
 - przedłużona obserwacja (mediana 34,1 mies.) wykazała zmniejszenie o 24% ryzyka zgonu w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], p=ns);
- istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych, u których nie wykryto minimalnej choroby resztkowej:
 - ocena za pomocą sekwencjonowania nowej generacji:
 - w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=4,74 [95%CI: 2,58; 8,69], p<0,00001; RD=0,35 [95%CI: 0,22; 0,47], p<0,00001; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 4];

- w szpiku kostnym - 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=5,21 [95%CI: 2,76; 9,83], $p < 0,00001$; RD=0,35 [95%CI: 0,23; 0,47], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 4];
 - we krwi obwodowej - 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=1,89 [95%CI: 1,09; 3,26], $p = 0,02$; RD=0,16 [95%CI: 0,02; 0,29], $p = 0,02$; NTT_{27,7 mies.}=7 [95%CI: 4; 43];
 - ocena za pomocą cytometrii przepływowej:
 - w szpiku kostnym - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=7,15 [95%CI: 3,88; 13,17], $p < 0,00001$; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4];
 - we krwi obwodowej - najlepsza odpowiedź (w dowolnym punkcie analizy): OR=6,75 [95%CI: 3,54; 12,88], $p < 0,00001$; RD=0,40 [95%CI: 0,29; 0,52], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4];
 - w szpiku kostnym - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=4,63 [95%CI: 2,51; 8,53], $p < 0,00001$; RD=0,34 [95%CI: 0,21; 0,46], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 3; 5];
 - we krwi obwodowej - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia: OR=2,29 [95%CI: 1,32; 3,97], $p = 0,003$; RD=0,20 [95%CI: 0,07; 0,34], $p = 0,003$; NTT_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 14];
 - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie niezależnej komisji (OR=4,89 [95%CI: 2,39; 10,01], $p < 0,00001$; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 7], jak i w ocenie badacza (OR=5,38 [95%CI: 2,72; 10,62], $p < 0,00001$; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43]; NTT_{27,7 mies.}=4 [95%CI: 3; 5]);
 - istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=0,23 [95%CI: 0,13; 0,41], $p < 0,00001$; RD=-0,35 [95%CI: -0,47; -0,22], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=na);
 - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie: OR=1,18 [95%CI: 0,54; 2,56], $p = ns$; RD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na;
 - choroby stabilnej: OR=0,58 [95%CI: 0,23; 1,46], $p = ns$; RD=-0,05 [95%CI: -0,13; 0,03], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na;
 - progresji choroby: OR=0,99 [95%CI: 0,14; 7,16], $p = ns$; RD=-0,0002 [95%CI: -0,04; 0,04], $p = ns$; NTT_{27,7 mies.}=na.
-

Analiza bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem na podstawie badania GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie częstości występowania zgonów (OR=0,90 [95%CI: 0,38; 2,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,09; 0,07], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
 - przedłużona obserwacja (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.) potwierdziła otrzymane wyniki (OR=0,64 [95%CI: 0,28; 1,46], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,14; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=6,36 [95%CI: 0,75; 53,80], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,0004; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=1,06 [95%CI: 0,59; 1,89], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 5 łącznie w obu analizowanych grupach (OR=3,64 [95%CI: 0,74; 17,95], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=2,25 [95%CI: 1,27; 4,00], p=ns; RD=0,19 [95%CI: 0,06; 0,31], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=5 [95%CI: 3; 17]);
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstością występowania nowotworów złośliwych (OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,05], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,10; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania transformacji Richtera (OR=1,50 [95%CI: 0,25 ;9,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych:
 - biegunka: OR=7,35 [95%CI: 3,67; 14,72], p<0,00001; RD=0,39 [95%CI: 0,27; 0,50], p<0,00001; NNH_{27,7 mies.}=2 [95%CI: 2; 3];
 - wysypka: OR=2,86 [1,14; 7,18], p=0,02; RD=0,10 [0,02; 0,19], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=9 [5; 58];
 - zakażenie dróg moczowych: OR=3,82 [1,35; 10,78], p=0,01; RD=0,11 [0,03; 0,19], p=0,006; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 31];

- obrzęk obwodowy: OR=6,04 [1,71; 21,42], p=0,005; RD=0,12 [0,05; 0,20], p=0,001; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 21];
- migotanie przedsionków: OR=8,49 [1,89; 38,13], p=0,005; RD=0,12 [0,05; 0,19], p=0,0008; NNH_{27,7 mies.}=8 [5; 19];
- nadciśnienie: OR=3,04 [1,05; 8,78], p=0,04; RD=0,08 [0,01; 0,16], p=0,03; NNH_{27,7 mies.}=11 [6; 121];
- krwawienie z nosa: OR=4,34 [1,19; 15,86], p=0,03; RD=0,08 [0,02; 0,15], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=11 [6; 60];
- hiperfosfatemia: OR=25,41 [1,48; 437,03], p=0,03; RD=0,10 [0,04; 0,16], p=0,0007; NNH_{27,7 mies.}=9 [6; 22];
- istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych:
 - neutropenia: OR=0,51 [0,30; 0,88], p=0,02; RD=0,17 [-0,30; -0,03], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - trombocytopenia: OR=0,35 [0,17; 0,74], p=0,006; RD=-0,15 [-0,26; -0,05], p=0,004; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - gorączka: OR=0,30 [0,12; 0,75], p=0,009; RD=-0,12 [-0,21; -0,04], p=0,006; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - dreszcze: OR=0,15 [0,03; 0,68], p=0,01; RD=-0,10 [-0,16; -0,03], p=0,005; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - reakcje związane z infuzją: OR=0,01 [0,001; 0,18], p=0,002; RD=-0,30 [-0,38; -0,21], p<0,00001; NNH_{27,7 mies.}=na;
- zbliżone w obu analizowanych grupach częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych:
 - nudności: OR=1,04 [0,56; 1,92], p=ns; RD=0,01 [-0,11; 0,13], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - niedokrwistość (anemia): OR=0,99 [0,49; 2,00], p=ns; RD=-0,002 [-0,11; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zmęczenie: OR=1,69 [0,73; 3,92], p=ns; RD=0,06 [-0,03; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - wymioty: OR=1,07 [0,49; 2,35], p=ns; RD=0,01 [-0,08; 0,10], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zmniejszony apetyt: OR=2,51 [0,93; 6,81], p=ns; RD=0,07 [-0,003; 0,15], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zakażenie górnych dróg oddechowych: OR=0,91 [0,40; 2,04], p=ns; RD=-0,01 [-0,10; 0,08], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;

- ból stawów: OR=1,79 [0,67; 4,73], p=ns; RD=0,05 [-0,03; 0,12], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zapalenie płuc: OR=1,10 [0,45; 2,71], p=ns; RD=0,01 [-0,07; 0,09], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zaparcie: OR=1,62 [0,60; 4,36], p=ns; RD=0,04 [-0,04; 0,11], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - kaszel: OR=0,79 [0,31; 2,00], p=ns; RD=-0,02 [-0,10; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4:
 - neutropenia: OR=0,55 [95%CI: 0,31; 0,95], p=0,003; RD=-0,15 [95%CI: -0,28; -0,01], p=0,03; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - trombocytopenia: OR=0,24 [95%CI: 0,09; 0,62], p=0,003; RD=-0,14 [95%CI: -0,23; -0,06], p=0,001; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu do chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem częstość występowania biegunki stopnia 3 lub 4 (OR=12,04 [95%CI: 1,53; 95,04], p=0,02; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,16], p=0,002; NNH_{27,7 mies.}=10 [95%CI: 6; 30]);
 - zbliżone w obu analizowanych ramionach częstości występowania zakażenia i zarażenia stopnia 3 lub 4 (OR=1,52 [0,67; 3,45], p=ns; RD=0,05 [-0,04; 0,14], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na) oraz nadciśnienie tętnicze stopnia 3 lub 4 (OR=4,20 [0,87; 20,29], p=ns; RD=0,06 [-0,0003; 0,11], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na);
 - porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania migotania przedsionków stopnia 3 lub 4 i hiponatremii stopnia 3-4 w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w przypadku parametru bezwzględnego (migotanie przedsionków: OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=15 [95%CI: 8; 62]; hiponatremia: OR=13,65 [95%CI: 0,76; 245,40], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=17 [95%CI: 9; 105]);
 - porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania zespołu rozpadu guza w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w przypadku parametru bezwzględnego (OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,29], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], p=0,02; NNH_{27,7 mies.}=na);
-

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 5:
 - zapalenie płuc: OR=2,00 [95%CI: 0,18; 22,40], p=ns; RD=0,01 [-0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zawał serca: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - dysfunkcja węzła zatokowego: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - cholestaza: OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,12], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - udar niedokrwienny: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zatrzymanie akcji serca: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - nagły zgon: OR=5,05 [95%CI: 0,24; 106,42], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - zakażenia (infekcje): OR=1,49 [95%CI: 0,61; 3,65], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,05; 0,12], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - niedokrwistość (anemia): OR=1,50 [95%CI: 0,25; 9,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,05], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - biegunka: OR=3,03 [95%CI: 0,31; 29,60], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zawał serca: OR=7,14 [95%CI: 0,36; 139,86], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - gorączka neutropeniczna: OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,16], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - reakcje związane z infuzją: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
 - zespół rozpadu guza: OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,06; 0,01], p=ns; NNH_{27,7 mies.}=na;
- porównywalną w obu analizowanych grupach częstość występowania ciężkiego migotania przedsionków w przypadku parametru względnego oraz istotnie statystycznie większą w grupie w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w przypadku parametru bezwzględnego (OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01; NNH_{27,7 mies.}=15 [95%CI: 8; 62]).

I+V vs V+G

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, likely a clinical trial protocol or results summary, with all content obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

I+V vs FCR

[Redacted text block containing information related to the I+V vs FCR comparison, all obscured by black bars.]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I+V vs BR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW) oraz 2 badań klinicznych fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019) jako dodatkowych dowodów naukowych.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem. Porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem możliwe było poprzez

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pomimo naturalnych ograniczeń porównania pośredniego takie podejście stanowi jedyną możliwość porównania obu schematów.

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT), w przypadku porównania ze schematami FCR i BR nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym celem przeprowadzenia omawianych porównań wykorzystano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Porównanie schematu I+V ze schematem FCR przeprowadzono na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Na podstawie bezpośredniego porównania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem można wnioskować o istotnych statystycznie przewagach analizowanej interwencji w kontekście większości zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u dorosłych pacjentów z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby i odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedłużonej obserwacji chorych potwierdzają wyniki analizy podstawowej i wskazują na wydłużenie długości życia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (wyniki nieistotne statystycznie).

Wyniki porównania [REDAKTOWANE] ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem wskazują na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Porównanie z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem na podstawie

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

W ramach porównania [REDAKTOWANE] analizowanej interwencji z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem wykazano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

Biorąc pod uwagę naturalne ograniczenia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wyniki analizy powinny być interpretowane z ostrożnością.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania. Biorąc pod uwagę wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, [REDAKTOWANE] można również wnioskować o co najmniej porównywalnej skuteczności obu terapii, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności m. in. w odniesieniu do zwiększania długości życia w analizowanej populacji chorych. Zarówno ibrutinib, jak i wenetoklaks, to substancje czynne o ugruntowanej pozycji, finansowane od kilku lat ze środków publicznych w Polsce.

14 Aneks

14.1 Strategia wyszukiwania badań dla komparatorów

W ramach wyszukiwania badań dla komparatorów poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem w porównaniu z chlorambucylem w porównaniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, umożliwiających porównanie pośrednie I+V vs V+G.

W przypadku porównania ze schematem FCR poszukiwano badań, w których oceniano skuteczności i bezpieczeństwo fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (schemat FCR) w analizowanej populacji chorych, tj. chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. [REDACTED]

Dodatkowo poszukiwano również randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bendamustyny połączeniu z rytuksymabem (schemat BR) w porównaniu z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (schemat FCR), umożliwiających porównanie pośrednie I+V vs BR.

Tab. 96. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	249 485
#2	leukemia	360 224
#3	leukem*	363 137
#4	leukaemia	360 224
#5	leukaem*	43 914
#6	leucaemia	71
#7	leucaem*	153
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	376 844
#9	lymphocytic	798 770
#10	#8 AND #9	78 039
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	80 414
#12	Lymphocytic Leukemia	99 448
#13	#10 OR #11 OR #12	127 726
#14	chronic	1 621 355
#15	#13 AND #14	38 137
#16	CLL	17 422
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 270

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	27 456
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	40 529
#20	venetoclax [NM]	1 204
#21	venetoclax	2 296
#22	Venclyxto OR Venclexta	2 297
#23	#20 OR #21 OR #22	2 297
#24	obinutuzumab [NM]	426
#25	obinutuzumab	801
#26	#24 OR #25	801
#27	#23 AND #26	149
#28	rituximab [NM]	17 962
#29	rituximab	29 310
#30	#28 OR #29	29 310
#31	fludarabine [NM]	3 445
#32	fludarabine	6 506
#33	#31 OR #32	6 506
#34	cyclophosphamide [NM]	52 719
#35	cyclophosphamide	79 902
#36	#34 OR #35	79 902
#37	#30 AND #33 AND #36	722
#38	bendamustine	1 705
#39	#30 AND #38	970
#40	#27 OR #37 OR #39	1 688
#41	#19 AND #40	839
#42	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 577 478
#43	#41 AND #42	228

Tab. 97. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 08.11..2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	421 734
#2	leukemia	558 043
#3	leukem*	568 393
#4	leukaemia	54 684
#5	leukaem*	59 238
#6	leucaemia	115
#7	leucaem*	230
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	579 060

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	lymphocytic	119 368
#10	#8 AND #9	50 869
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	150 279
#12	'lymphocytic leukemia'	39 897
#13	#10 OR #11 OR #12	159 340
#14	chronic	2 306 603
#15	#13 AND #14	65 515
#16	CLL	33 942
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	51 693
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	31 006
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	78 291
#20	'venetoclax'/exp	8 221
#21	venetoclax	8 552
#22	Venclyxto OR Venclexta	126
#23	#20 OR #21 OR #22	8 554
#24	'obinutuzumab'/exp	3 725
#25	obinutuzumab	3 873
#26	#24 OR #25	3 873
#27	#23 AND #26	1 007
#28	'rituximab'/exp	100 071
#29	rituximab	106 294
#30	#28 OR #29	106 294
#31	'fludarabine'/exp	32 600
#32	fludarabine	34 463
#33	#31 OR #32	34 463
#34	'cyclophosphamide'/exp	244 479
#35	cyclophosphamide	257 065
#36	#34 OR #35	257 065
#37	#30 AND #33 AND #36	7 000
#38	'bendamustine'/exp	8 822
#39	bendamustine	9 265
#40	#38 OR #39	9 265
#41	#30 AND #40	6 281
#42	#27 OR #37 OR #41	12 033
#43	#19 AND #42	5 571
#44	#43 AND [randomized controlled trial]/lim	310
#45	#44 AND [embase]/lim	304

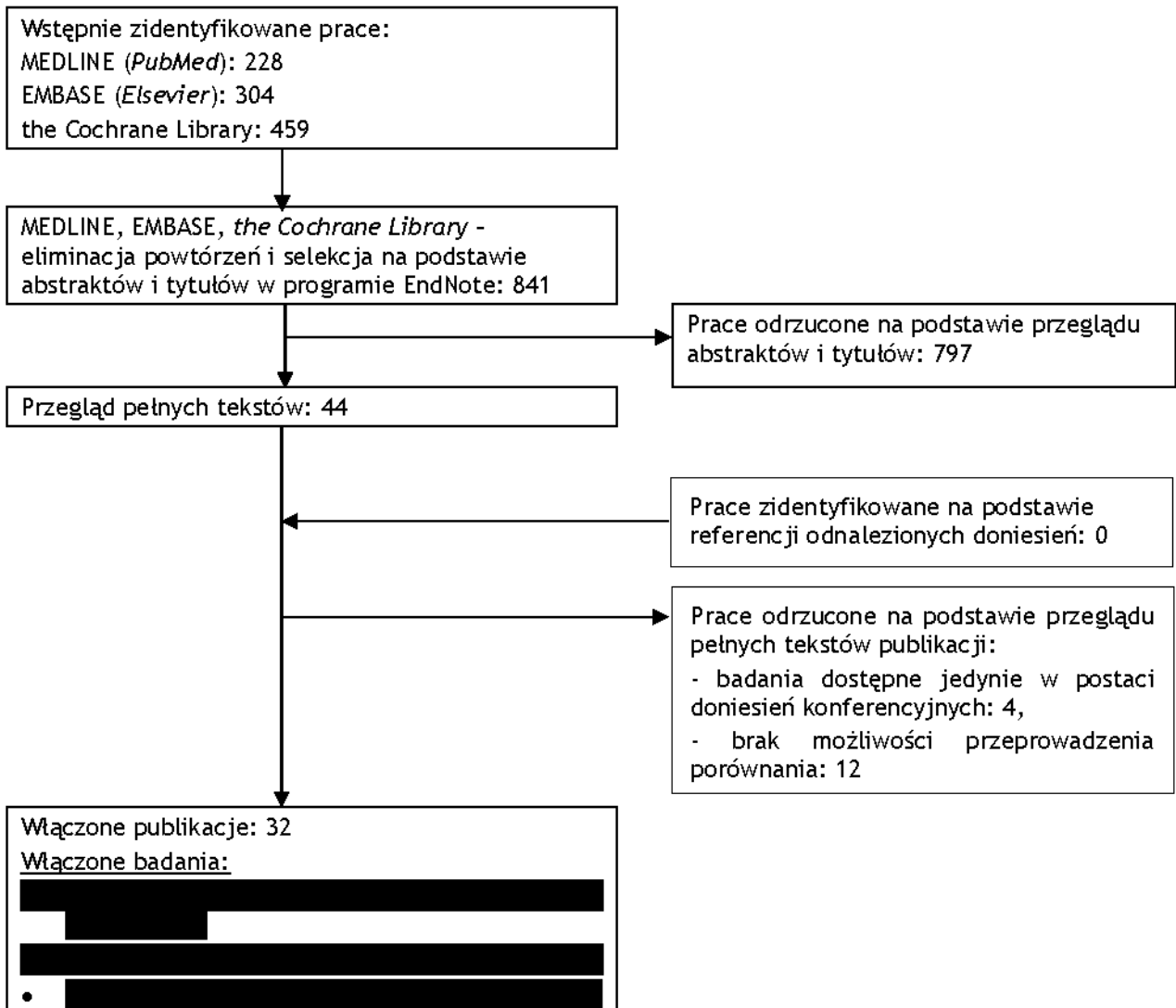
Tab. 98. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 08.11..2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	5 093
#2	leukemia	16 837
#3	leukem*	16 200
#4	leukaemia	16 840
#5	leukaem*	2 551
#6	leucaemia	78
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17 096
#9	lymphocytic	2 912
#10	#8 AND #9	2 284
#11	lymphocytic leukemia	2 278
#12	#10 OR #11	2 284
#13	chronic	173 377
#14	#12 AND #13	1 937
#15	CLL	1 706
#16	chronic lymphocytic leukemia	1 937
#17	#14 OR #15 OR #16	2 298
#18	venetoclax	516
#19	Venclyxto OR Venclexta	19
#20	#18 OR #19	516
#21	obinutuzumab	467
#22	#20 AND #21	119
#23	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1 481
#24	rituximab	5 694
#25	#23 OR #24	5 694
#26	fludarabine	1 617
#27	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5 716
#28	cyclophosphamide	13 172
#29	#27 OR #28	13 570
#30	#25 AND #26 AND #29	341
#31	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	150
#32	bendamustine	856
#33	#31 OR #32	856
#34	#25 AND #33	620
#35	#22 OR #30 OR #34	961
#36	#16 AND #35	469

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#37	#36 in Trials	459

14.2 Wyniki wyszukiwania badań dla komparatorów

Ryc. 65. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA).



14.3 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 99. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

14.4 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

[Redacted text block]

14.6 Spis badań włączonych

Tab. 100. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie - I+V		
1	GLOW	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Kater A., P., et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, NEJM Evid, 2022; 1 (7).</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u> Munir, T., et al., First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: the Glow Study. Blood, 2021, 138: 70. Munir, T., et al., CLL-106 First Prospective Data on Minimal Residual Disease Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for First-Line Treatment of CLL in Older Adult or Unfit Patients: the GLOW Study. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 2022, 22 Suppl 2: S264-S265.</p>

⁵ SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania bezpośrednie - komparatory		
1	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>[Redacted publication text]</p>
2	[Redacted designation]	<p>[Redacted publication text]</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
3	[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Dodatkowe dowody naukowe		
1	CAPTIVATE	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Tam C. S., et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort, <i>Blood</i>, 2022, 139(22):3278-3289.</p> <p>Barr, P. M., et al., Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. <i>Clin Cancer Res</i>, 2022, 28(20): 4385-4391.</p> <p>Wierda, W. G., et al., Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study." <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2021, 39(34): 3853-3865.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Allan, J. N., et al., Primary analysis of the fixed-duration cohort from the phase 2 captivate study of first-line ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Hemasphere</i>, 2021, 5(SUPPL 2): 27-28.</p> <p>Allan J. N., et al., Primary analysis of the fixed-duration cohort from the phase 2 CAPTIVATE study of first-line ibrutinib+ venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Paper presented at: European Hematology Association (EHA) Congress 2021.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Allan, J. N., et al., Fixed-duration (FD) ibrutinib (Ibr) + venetoclax (Ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in patients (pts) with high-risk features: phase 2 CAPTIVATE study. <i>Cancer Research</i>, 2022, 82(12).</p> <p>Croner, L. J., et al., Absence of BTK, BCL2, and PLCG2 mutations in relapsing chronic lymphocytic leukemia (CLL) after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib (I) plus venetoclax (V). <i>HemaSphere</i>, 2022, 6: 1090-1091.</p> <p>Ghia, P., et al., Fixed-duration (FD) first-line treatment (tx) with ibrutinib (I) plus venetoclax (V) for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): primary analysis of the FD cohort of the phase 2 captivate study. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2021, 39(15 SUPPL).</p> <p>Ghia, P., et al., First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic lymphocytic leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study. <i>Blood</i>, 2021, 138: 68.</p> <p>Ghia, P., et al., Ibrutinib lead-in followed by venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia: phase 2 captivate early safety and efficacy results. <i>Hemasphere</i>, 2021, 2: 351.</p> <p>Ghia, P., et al., An ongoing phase 2 study of ibrutinib combined with venetoclax in patients with treatment-naïve CLL/SLL. <i>Hematological Oncology</i>, 2017, 35: 428.</p> <p>Siddiqi, T., et al., First-line ibrutinib (IBR) + venetoclax (VEN) for patients (PTS) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): efficacy and safety results from captivate MRD cohort. <i>Hemasphere</i>, 2020, 4: 32-33.</p> <p>Solman, I., et al., Immune and synergistic activity with first-line (1L) ibrutinib (IBR) plus venetoclax (VEN): translational analysis od CAPTIVATE patients with CLL. <i>HemaSphere</i>, 2022, 6: 92-93.</p> <p>Tam, C. S., et al., Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): Results from the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. <i>Blood</i>, 2019, 134: 35.</p> <p>Tam, C. S. L., et al., Captivate primary analysis of first-line treatment with fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL). <i>Hematological Oncology</i>, 2021, 39(SUPPL 2): 66-68.</p> <p>Wierda, W., et al., Fixed-duration (FD) first-line treatment with ibrutinib plus venetoclax for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: primary analysis of the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. <i>Leukemia & lymphoma</i>, 2021, 62(SUPPL 1): S127.</p> <p>Wierda, W. G., et al., Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2018, 36(15).</p> <p>Wierda, W. G., et al., Ibrutinib (IBR) plus venetoclax (VEN) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): 1-year disease-free survival (DFS) results from the mrd cohort of the phase 2 captivate study. <i>Blood</i>, 2020, 136(SUPPL 1): 16-17.</p>
2	Jain 2019	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Jain N., et al., Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL, <i>N Engl J Med</i>, 2019, 380: 2095-2103.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Jain, N., et al., Ibrutinib Plus Venetoclax for First-line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: A Nonrandomized Phase 2 Trial. JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1213-1219.

14.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 101. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Efektywność kliniczna - I+V		
1	Michallet, A. S., et al., Preliminary Results of the Filo Phase 2 Trial for Untreated Fit Patients with Intermediate Risk Chronic lymphocytic leukemia Comparing Ibrutinib Plus Venetoclax (IV) Versus FCR. Blood, 2021, 138: 641.	Badanie dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.
2	Michallet, A. S., et al., Preliminary results of the FILO phase 2 trial for untreated fit patients with intermediate risk chronic lymphocytic leukemia comparing ibrutinib plus venetoclax (IV) vs. FCR. Leukemia and Lymphoma, 2021, 62(SUPPL 1): S86-S87.	
3	Niemann, C. U., et al., Safety analysis of venetoclax and ibrutinib for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): First interim analysis from the phase ii vision HO141 trial. Hemasphere, 2018, 2: 125.	
Efektywność kliniczna - komparatory		
1	Eichhorst, B., et al., A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (Rve, Gve, GIVE) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic lymphocytic leukemia (CLL) of Fit Patients: first Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial. Blood, 2021, 138: 71.	Badania dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.
2	Fürstenau, M., et al., Comparison of Tumor Lysis Syndrome (TLS) Risk Reduction and Incidence in Different Venetoclax-Based Combinations within the Randomized Phase 3 GAIA (CLL13) Trial. Blood, 2021, 138: 2639.	
3	Fürstenau, M., et al., High Resolution Assessment of Minimal Residual Disease (MRD) By Next-Generation Sequencing (NGS) and High-Sensitivity Flow Cytometry (hsFCM) in the Phase 3 GAIA (CLL13) Trial. Blood, 2021, 138: 72.	
4	Julia, V. T., et al., The GAIA (CLL13) trial: An international intergroup phase III study for frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(15).	
5	Böttcher, S., et al., Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol, 2021, 39(9): 980-988.	Brak możliwości przeprowadzenia porównania.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Fischer, K., et al., Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. <i>Blood</i> , 2016, 127(2): 208-215.	
7	Molica, S., Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of the German CLL8 trial. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> , 2011, 11(9): 1333-1340.	
8	Byrd, J. C., et al., Lenalidomide consolidation benefits patients with CLL receiving chemoimmunotherapy: results for CALGB 10404 (Alliance). <i>Blood Advances</i> , 2018, 2(14): 1705-1718.	
9	Collett, L., et al., Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial. <i>Trials</i> , 2017, 18(1): 387.	
10	Hallek, M., et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> , 2010, 376(9747): 1164-1174.	
11	Herling, C. D., et al., Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. <i>Leukemia</i> , 2020, 34(8): 2038-2050.	
12	Howard, D. R., et al., Results of the randomized phase IIB ARCTIC trial of low-dose rituximab in previously untreated CLL. <i>Leukemia</i> , 2017, 31(11): 2416-2425.	
13	Howard, D. R., et al., Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised, Phase IIB trial in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia to compare fludarabine, cyclophosphamide and rituximab with fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone and low-dose rituximab: the Attenuated dose Rituximab with Chemotherapy In Chronic lymphocytic leukaemia (ARCTIC) trial. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> , 2017, 21(28): 1-374.	
14	Lepretre, S., et al., Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. <i>Blood</i> , 2012, 119(22): 5104-5110.	
15	Munir, T., et al., Results of the randomized phase IIB ADMIRE trial of FCR with or without mitoxantrone in previously untreated CLL. <i>Leukemia</i> , 2017, 31(10): 2085-2093.	
16	Tam, C. S., et al., Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>The lancet. Oncology</i> , 2022, 23(8): 1031-1043.	
Opracowania wtórne		
1	Alrawashdh, N., et al., Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic lymphocytic leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2021, 21(11): e820-e831.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Davids, M. S., et al., Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: A Systematic review and Network Meta-analysis. Clin Ther 42(10): 1955-1974.e1915.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
3	Molica, S., et al., Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic lymphocytic leukemia (CLL): A Systematic review and Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(4): 216-223.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
Efektywność praktyczna		
1	Farkaš, F., et al., Real-world data on the efficacy and safety of ibrutinib and venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukaemia, a single-centre experience. Transfuze a Hematologie Dnes 28(2): 94-99.	Publikacja w języku słowackim.
2	Mato, A. R., et al., Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol, 2017, 28(5): 1050-1056.	Niewłaściwa interwencja.

14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

Tab. 102. Krytyczna ocena badania GLOW.

GLOW					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu <i>open-label</i>	67 ośrodków w 14 krajach*	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL (mediana - 27,7 mies./34,1 mies.)	I+V**, N=106 C+G***, N=105	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji[^]; • niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)^{^^} w szpiku kostnym i we krwi obwodowej^{^^^}; • ogólna odpowiedź na leczenie; • całkowita odpowiedź na leczenie; • przeżycie całkowite; • czas do kolejnej terapii; • bezpieczeństwo 	Jadad: 2 AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy w wieku ≥ 65 lat lub w wieku 18-65 lat z CIRS > 6 i/lub klirens kreatyniny (CrCl) < 70 ml/min; • CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL#; • choroba mierzalna węzłów chłonnych (tomografią komputerową) zdefiniowana jako najdłuższa średnica $> 1,5$ cm w przypadku co najmniej jednego z węzłów chłonnych; • ECOG ≤ 2; • prawidłowe funkcje narządów##; • u kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążyowego o wysokiej czułości; • u kobiet w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej, najlepiej niezależnej metody kontroli urodzeń##; • u mężczyzn wyrażenie zgody na stosowanie barierowej metody antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku; • pisemna zgoda na udział w badaniu 			<ul style="list-style-type: none"> • poprzednia terapia przeciwbiałaczkowa CLL lub SLL; • obecność del17p### lub mutacji TP53 (jeśli znana); • poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki leku; • zaburzenia krzepnięcia (choroba von Willebranda lub hemofilia); • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub zespół Richtera; • indywidualny wynik zaburzenia/upośledzenia narządu CIRS=4, z wyjątkiem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, ograniczający możliwość leczenia w badaniu; • niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość (dodatni wynik Coombsa przy braku hemolizy nie wyklucza udziału w badaniu); • przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w dawce większej niż 20 mg/d prednizonu lub jednego odpowiednika w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania; • przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; • historia chorób nerek, neurologicznych, psychiatrycznych, endokrynologicznych, metabolicznych, immunologicznych lub wątroby, które w ocenie badacza miałyby niekorzystny wpływ na udział w badaniu; • aktywne, klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby klasy B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh; • niekontrolowane, aktywne zakażenie ogólnoustrojowe lub jakkolwiek zagrażająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów; 		

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 106. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	
	metodyki badań?	3.1	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3, 4, 5, 0	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3, 14.1	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 0	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 0	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	8	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (diagram QUOROM/PRISMA).	44
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW (OR).	65
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW (RD).	65
.....	66
.....	66
.....	67
.....	68
.....	69
.....	69
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	75
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	75
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies. (OR).	76
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies. (RD).	77
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza.	78
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (OR). 81	
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (RD). 81	
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą cytometrii przepływownej (OR).....	82
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) oceniana za pomocą cytometrii przepływownej (RD).....	83
Ryc. 19. Status MRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (GLOW).	84
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (OR).....	84
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia (RD).	84
Ryc. 22. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie (OR). 86	
Ryc. 23. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie (RD). 87	

Ryc. 24. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.	88
Ryc. 25. Analiza skuteczności w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.): I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.	89
.....	91
.....	92
.....	93
.....	94
.....	105
.....	105
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony (OR).	109
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony (RD).	109
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane (OR).	110
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane (RD).	110
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (OR).	110
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (RD).	111
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 (OR).	111
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5 (RD).	111
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).	112
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).	112
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 1. (OR).	117
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 1. (RD).	118
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 2. (OR).	119
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 2. (RD).	120

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 3. (OR).	121
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane, cz. 3. (RD).	122
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (OR).	125
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 (RD).	126
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5 (OR).	128
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5 (RD).	129
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).	131
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).	132
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór (OR).	133
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór (RD).	133
Ryc. 56. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera (OR).	134
Ryc. 57. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera (RD).	134
Ryc. 58. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).	153
Ryc. 59. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).	154
Ryc. 60. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD) - przedłużona obserwacja.	155
Ryc. 61. Wyniki skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).	156
Ryc. 62. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.	163
Ryc. 63. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu Jain 2019.	164
Ryc. 64. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu Jain 2019.	164
Ryc. 65. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA).	202

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	16
Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD - 10: C91.1 według danych NFZ (AWA Imbruvica CLL 2019). 19	
Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na białaczki limfatyczne w latach 1999-2019 w Polsce (KRN).	22
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.11.2022 r.	34
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 08.11.2022 r.	36
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 08.11.2022 r.	37
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 08.11.2022 r.	38
Tab. 8. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	48
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.	50
Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.	51
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	52
Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	53
Tab. 13. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy.	59
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	62
Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach GLOW i [REDACTED].	64
Tab. 16. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu GLOW.	65
[REDACTED]	66
[REDACTED]	67
Tab. 19. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.11.2022 r.	68
Tab. 20. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.11.2022 r.	68
Tab. 21. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie wolne od progresji choroby.	71

Tab. 22. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie wolne od progresji choroby cd.	71
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)*.....	71
Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)*.....	72
Tab. 25. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - odpowiedź na leczenie*.	72
Tab. 26. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - odpowiedź na leczenie.	72
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu GLOW - przeżycie całkowite.	73
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji.....	74
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby po 24 mies. i 30 mies.	76
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza.	77
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych.	78
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD).	80
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Utrwalona odpowiedź uMRD we krwi obwodowej od 3 do 12 miesiąca po zakończeniu leczenia.	84
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie.....	85
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.	88
.....	90
.....	91
.....	92
.....	93
.....	95
.....	95
.....	96
.....	96
.....	97
.....	97

.....	99
.....	100
.....	101
.....	102
.....	102
.....	103
Tab. 52. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G.	106
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zgony.	108
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane. .	109
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4.	110
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Zdarzenia niepożądane stopnia 5.	111
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Ciężkie zdarzenia niepożądane.	112
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	115
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4.	123
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 5.	127
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	130
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Nowotwór.	133
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Transformacja Richtera.	134
.....	135
.....	135
.....	136
.....	136

[REDACTED]	137
[REDACTED]	138
[REDACTED]	138
[REDACTED]	139
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	143
[REDACTED]	144
[REDACTED]	144
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
Tab. 79. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego CAPTIVATE, cz.1.	150
Tab. 80. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego CAPTIVATE, cz.2.	150
Tab. 81. Charakterystyka populacji chorych w kohorcie FD w badaniu CAPTIVATE.	151
Tab. 82. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).	152
Tab. 83. Wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD).	153
Tab. 84. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD). Zdarzenia niepożądane.	157
Tab. 85. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu CAPTIVATE (kohorta FD). Ciężkie zdarzenia niepożądane.	158
Tab. 86. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Jain 2019, cz.1.	160
Tab. 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Jain 2019, cz.2.	160
Tab. 88. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Jain 2019.	161
Tab. 89. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRI) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.	162
Tab. 90. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) w badaniu Jain 2019 w zależności od cyklu terapii.	163

Tab. 91. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Jain 2019. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.	165
Tab. 92. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.	167
Tab. 93. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wenetoklaks.	168
Tab. 94. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących ibrutinib.	169
Tab. 95. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących wenetoklaks.	170
Tab. 96. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 08.11.2022 r.	198
Tab. 97. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (<i>Elsevier</i>); dane na dzień 08.11..2022 r.	199
Tab. 98. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 08.11..2022 r.	201
Tab. 99. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	203
Tab. 100. Spis badań włączonych do przeglądu.....	205
Tab. 101. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	210
Tab. 102. Krytyczna ocena badania GLOW.....	213
.....	214
.....	216
.....	217
Tab. 106. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	218

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Imbruvica CLL 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
- Bucher 1997** Bucher HC, et al., The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- Davids 2021** Davids M. S., et al. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *Clinical Therapeutics*, 2021, 42:10 1955-74.
- EMA 2021** European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 October 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- ESMO 2020** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- FDA 2016** Food and Drug Administration (FDA). Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January - March 2016. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-march-2016> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- FDA 2017** Food and Drug Administration (FDA). October - December 2016 Report | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <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> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- FDA 2018a** Food and Drug Administration (FDA). July - September 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <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> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- FDA 2018b** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 08.11.2022 r.]

GLOBOCAN 2020	World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Leukemia. https://gco.iarc.fr/today/home [dostęp: 08.11.2022 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Chłoniak z małych limfocytów B. http://bip.ihit.waw.pl/chloniak-z-malych-limfocytow-B.html [dostęp: 08.11.2022 r.]
Imbruvica ChPL	Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Imbruvica EMA	European Medicines Agency. Imbruvica® (ibrutinib). Summary of opinion (initial authorization). https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-imbruvica_en.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
Molica 2021	Molica, S., et al., Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic lymphocytic leukemia (CLL): A Systematic review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> , 2021, 21(4): 216-223.
NCI CLL/SLL	National Cancer Institute. Definition of CLL/SLL. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ll-sll [dostęp: 08.11.2022 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html [dostęp: 08.11.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 02.01.2023 r.]
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Sant 2010	Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. <i>Blood</i> . 2010;116(19):3724-3734.
Sheng 2020	Sheng Z., et al. Comparison of acalabrutinib plus obinutuzumab, ibrutinib plus obinutuzumab and venetoclax plus obinutuzumab for untreated CLL: a network meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> , 2020, 61(14):3432-3439.
Szczeklik 2019	Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019.
URPL 2022	Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Imbruvica (ibrutinib): Nowe środki minimalizacji ryzyka, w tym zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych. https://urpl.gov.pl/pl/imbruvica-ibrutinib-nowe-%C5%9Brodki-minimalizacji-ryzyka-w-tym-zalecenia-dotycz%C4%85ce-modyfikacji-dawki-ze [dostęp: 08.11.2022 r.]
Wołowicz 2013	Wołowicz D., Korycka-Wołowicz A., Przewlekła białaczka limfocytowa słowgo – kim są chorzy i jak ich leczyć? <i>Hematologia</i> 2013; 4, 2: 85-96. https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/33861/34391 [dostęp: 08.11.2022 r.]