

Streszczenie

Rozprawa doktorska została oparta o spójny tematycznie cykl publikacji dotyczących wykorzystania analizy statystycznej w hematologii. Elementy statystyki są nieodłączną częścią współczesnej medycyny. Umożliwiają zapewnienie pacjentom właściwej opieki, a klinicytom podejmowanie optymalnych decyzji terapeutycznych. Umożliwiają poprawną ocenę, interpretację i raportowanie wyników przeprowadzonych badań oraz estymowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Rynek farmaceutyczny rozwija się dynamicznie, powstaje wiele leków o różnych mechanizmach działania. Przemysł nie zawsze jest zainteresowany porównaniem nowych cząsteczek z lekami dotychczas stosowanymi i dostępnymi na rynku. Dlatego w pierwszej publikacji porównano bendamustynę i ibrutynib u pacjentów cierpiących na przewlekłą białaczkę limfocytową (*ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL*). Bendamustyna jest powszechnie stosowanym cytostatykiem, natomiast ibrutynib to cząsteczka nowej generacji (inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, *BTK*). Dotychczas nie porównano tych leków w randomizowanym badaniu klinicznym (*ang. randomized controlled trial, RCT*). W manuskrypcie zestawiono obie cząsteczki w porównaniu pośrednim metodą Buchera. Wykazano, że z powodu innych mechanizmów działania, bendamustyna daje wyższy odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie, przy niższej wartości całkowitego przeżycia w porównaniu do ibrutynibu.

W drugiej publikacji wykonano przegląd systematyczny terapii stosowanych w białacze włochatokomówkowej (*ang. hairy cell leukemia, HCL*). Jest to rzadka choroba, zatem przeprowadzenie badań RCT jest kosztowne i nieczęsto spotykane. Dzięki metodom statystycznym dostępne terapie zestawiono, porównano ich skuteczność i bezpieczeństwo. Wykazano, że terapia kladrybiną wraz z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem jest bardzo skuteczna w pierwszej linii leczenia lub po pierwszym nawrocie choroby. Ponadto, inhibitor BRAF, wemurafenib, to obiecująca cząsteczka zarówno w nawrocie jak i w chorobie odpornej na leczenie.

Cykl publikacji zamyka manuskrypt podsumowujący znaczenie wykorzystania metod statystycznych w hematologii. Omówiono w nim testy statystyczne oraz punkty końcowe stosowane podczas raportowania wyników badań. Podkreślono, że ze względu na olbrzymią ilość dostępnych oraz obecnie prowadzonych badań, występuje rozproszenie informacji, co utrudnia klinicytom podjęcie decyzji terapeutycznych. Wiedza z zakresu statystyki pozwala na syntezę dostępnej wiedzy, a przede wszystkim obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa badanych cząsteczek. Biorąc pod uwagę kierunek rozwoju medycyny, znajomość statystyki staje się niezbędnym narzędziem pracy w hematologii.

Abstract

The doctoral thesis was based on a thematically consistent cycle of publications concerning usage of statistical analysis in hematology. Aspects of statistics are inseparable from modern medicine. They allow to provide medical care and make optimal therapeutic decision by clinicians. They are useful in order to evaluate, interpret and report study results, as well as estimate efficacy and safety of the therapy.

The pharmaceutical market is showing a dynamic growth. Many drugs with different mechanisms of action were developed. However, industry is infrequently interested in comparing new molecules with available, commonly used drugs. Therefore, in the first publication bendamustine and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients were investigated. Bendamustine is a classical chemotherapeutic agent, whereas ibrutinib is an example of a new class of drugs (BTK inhibitors). These drugs were never compared directly in any randomized clinical trial (RCT). In the manuscript both molecules were compared indirectly using Bucher method. It has been found that due to other mechanisms of action, bendamustine gives a higher total response rate to treatment, simultaneously with a lower overall survival rate compared to ibrutinib.

In the second manuscript a systematic review of therapies used in hairy cell leukemia (HCL) was performed. As it is a rare disease, RCTs are expensive and uncommonly observed. Therefore, available approaches were set together using statistical methods, comparing their efficacy and safety. Cladribine therapy with rituximab maintenance has been proven to be highly effective in the first line of treatment or after the first relapse. In addition, BRAF inhibitor, vemurafenib, appeared as a promising molecule in both relapsed and refractory disease.

The final of article series was a manuscript summarizing the importance of using statistical methods in hematology. It discussed statistical tests and endpoints applied to report test results. It was emphasized that due to a large number of available and currently conducted trials, information has been dispersed, making it difficult for clinicians to make therapeutic decisions. Knowledge in the field of statistics allows to synthesize the available evidences, particularly it is involved in an objective evaluation of the efficacy and safety of investigated molecules. Taking into consideration the direction of medicine development, knowledge of statistics becomes an essential tool in hematology.