

Analiza Kliniczna

Calquence[®] (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 czerwca 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	21
1 Cel opracowania.....	22
2 Metodyka	22
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	23
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	23
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	29
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	29
2.2 Ocena bezpieczeństwa	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	30
2.5 Analiza statystyczna	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	32
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	36
5 Akalabrutynib <i>versus</i> ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie bezpośrednio, badanie <i>ELEVATE-RR</i>	39
5.1 Opis metodyki włączonych badań	39
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	43
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	43
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	46
5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna	48
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.4 Skuteczność kliniczna.....	54
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	54
5.4.1.1 PFS – analiza w podgrupach	55
5.4.2 Przeżycie całkowite (OS).....	58

5.4.3	Przeżycie bez zdarzenia (EFS).....	58
5.4.4	Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	59
5.4.5	Ocena odpowiedzi na leczenie	59
5.5	Bezpieczeństwo	61
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	61
5.5.2	AEs prowadzące do przerwania leczenia.....	62
5.5.3	Poszczególne AEs	62
5.5.3.1	Szczegółowa ocena migotania/trzepotania przedsionków	66
5.5.4	Kardiologiczne AEs	67
5.5.5	AEs o znaczeniu klinicznym	69
5.5.6	AEs – skumulowana częstość występowania	70
5.5.7	Transformacja Richtera	71
6	Akalabrutynib <i>versus</i> ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC	72
6.1	Metodyka analiz MAIC.....	72
6.2	Wyniki.....	73
6.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	73
6.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	75
6.2.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	77
6.2.4	Ocena bezpieczeństwa.....	77
7	Akalabrutynib <i>versus</i> wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie metodą Buchera	80
7.1	Włączone badania	80
7.2	Analiza heterogeniczności	81
7.2.1	Metodyka	81
7.2.2	Populacja.....	87
7.2.2.1	Kryteria selekcji pacjentów do badań	87
7.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka pacjentów.....	91
7.2.2.3	Wiarygodność zewnętrzna	103
7.2.3	Interwencje	105
7.2.4	Ocena wyników	107
7.3	Zakres przeprowadzonych analiz.....	110

7.4	Skuteczność kliniczna.....	111
7.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC)	111
7.4.1.1	Populacja ogólna	111
7.4.1.1.1	Analiza podstawowa	111
7.4.1.1.2	Analiza wrażliwości	112
7.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy.....	113
7.4.2.1	Chorzy bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu <i>TP53</i>	113
7.4.2.2	Populacja ogólna	114
7.4.2.2.1	Analiza podstawowa.....	114
7.4.2.2.2	Analiza wrażliwości	115
7.4.3	Przeżycie całkowite (OS).....	117
7.4.3.1	Chorzy bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu <i>TP53</i>	117
7.4.3.2	Populacja ogólna	118
7.4.4	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji.....	119
7.4.5	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza	120
7.5	Bezpieczeństwo	122
7.5.1	SAEs.....	123
7.5.1.1	Ciężkie zapalenie płuc.....	124
7.5.1.2	Gorączka o ciężkim przebiegu	125
7.5.1.3	Ciężka niedokrwistość.....	126
7.5.2	AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia	127
7.5.2.1	Ogółem	127
7.5.2.2	Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia	128
7.5.2.3	Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia	129
7.5.2.4	Niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia.....	130
7.5.2.5	Trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia	131
7.5.2.6	Reakcje związane z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia.....	132
7.5.3	AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia	133
7.5.3.1	Wtórny nowotwór złośliwy.....	134
7.5.3.2	Zespół rozpadu guza	135
7.5.4	Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia	136
7.5.4.1	Neutropenia.....	136

7.5.4.2	Ból głowy	137
7.5.4.3	Biegunka	137
7.5.4.4	Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	138
7.5.4.5	Zapalenie płuc.....	139
7.5.4.6	Niedokrwistość	140
7.5.4.7	Kaszel.....	141
7.5.4.8	Gorączka	142
7.5.4.9	Trombocytopenia	143
7.5.4.10	Zapalenie oskrzeli.....	144
7.5.4.11	Zmęczenie	145
7.5.4.12	Nudności	146
7.5.4.13	Reakcje związane z wlewem	147
7.5.4.14	Wysypka.....	148
7.5.4.15	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	149
7.5.4.16	Zaparcia.....	150
7.5.5	AEs prowadzące do zgonu.....	151
8	Akalabrutynib <i>versus</i> wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC153	
8.1	Metodyka analiz MAIC.....	153
8.2	Wyniki.....	154
8.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	154
8.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	156
8.2.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	157
8.2.4	Ocena bezpieczeństwa.....	157
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	160
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	166
11	Badania w toku	169
12	Wyniki	170
13	Dyskusja	179
14	Ograniczenia	184
15	Wnioski końcowe	188
16	Załączniki.....	189

16.1	Akalabrutynib vs Idelalizyb+Rytuksymab/Bendamustyna+Rytuksymab u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie RCT <i>ASCEND</i>	189
16.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	189
16.1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	194
16.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	194
16.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	198
16.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	200
16.1.4	Skuteczność kliniczna.....	205
16.1.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	206
16.1.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	209
16.1.4.1.1.1	PFS w ocenie IRC.....	209
16.1.4.1.1.2	PFS w ocenie badaczy.....	213
16.1.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	216
16.1.4.3	Odpowiedź na leczenie.....	217
16.1.4.4	Czas trwania odpowiedzi (DOR).....	220
16.1.4.5	Czas do następnego leczenia CLL (TTNT).....	221
16.1.4.6	Trwała poprawa hematologiczna.....	221
16.1.4.7	Transformacja Richtera.....	222
16.1.5	Bezpieczeństwo.....	224
16.1.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs).....	224
16.1.5.2	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	225
16.1.5.3	TEAEs prowadzące do redukcji dawki.....	227
16.1.5.4	TEAEs prowadzące do opóźnienia dawki.....	227
16.1.5.5	Poszczególne TEAEs.....	228
16.1.5.6	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs.....	235
16.1.5.7	TEAEs o znaczeniu klinicznym.....	239
16.1.5.8	Sercowe TEAEs.....	243
16.1.5.9	TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia.....	246
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	253
16.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2).....	253
16.2.2	Skala Jadad.....	258
16.2.3	Skala AMSTAR 2.....	258

16.3	Kryteria odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008	266
16.4	Pełna ocena RoB2 <i>ELEVATE-RR</i>	268
16.5	Pełna ocena RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera w populacji chorych z oporną na leczenie lub nawrotową białaczką limfocytową.....	276
16.5.1	ASCEND	276
16.5.2	MURANO.....	286
16.6	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych	296
16.7	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	298
16.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	300
16.9	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	300
16.10	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	307
16.11	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	311
16.12	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	313
16.12.1	<i>ELEVATE-RR</i>	313
16.12.2	Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą Buchera w populacji chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową.....	321
16.12.2.1	ASCEND	321
16.12.2.2	MURANO.....	335
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	347
	Spis Tabel	348
	Spis Wykresów	358
	Piśmiennictwo	360

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIHA	Ostra niedokrwistość hemolityczna (z ang. <i>Acute Hemolytic Anemia</i>)
AKA	Akalabrutynib
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów (z ang. <i>Absolute Lymphocytes Count</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
B+R	Bendamustyna, rytuksymab
BCL-2	<i>B-cell CLL/lymphoma 2</i>
bd.	Brak danych
BEN	Bendamustyna
BR	Bendamustyna, rytuksymab
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (z ang. <i>Bruton's Tyrosine Kinase</i>)
CHB	Chlorambucyl
CHMP	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIRS	Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (z ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eCRF	Elektroniczny formularz oceny przypadku (z ang. <i>Electronic Case Report Form</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (z ang. <i>Events Free Survival</i>)

EHA	Europejskie Towarzystwo Hematologiczne (z ang. <i>European Hematology Association</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (z ang. <i>Follicular Lymphoma</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (z ang. <i>Graft-Versus-Host Disease</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IBR	Ibrutynib
IDEL	Idelalizyb
IGHV	Część zmienna ciężkiego łańcucha immunoglobulin (z ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>)
IQR	Odstęp międzykwartyłowy (ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRC	Niezależna komisja (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
LDT	Okres podwojenia (z ang. <i>Lymphocyte Doubling Time</i>)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie
MCL	Chłoniak strefy płaszczka (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRD	Minimalna Choroba Resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto

NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OBI	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLL	Chłoniak z małych limfocytów (z ang. <i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (z ang. <i>Waldenström Macroglobulinemia</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego, u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, po rozszerzeniu populacji refundacyjnej o pełną podgrupę chorych bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (zniesienie kryteriów nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia), z kryteriami tożsamymi dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (Higgins 2022).

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Kryteria ogólne:
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
 - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)
 - Kryteria szczegółowe:
 - chorzy na oporną lub nawrotową CLL (stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia) bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - ibrutynib (IBR)
 - wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R)
 - w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie

porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami uwzględniano analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (opublikowane pełnotekstowo dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz dodatkowo oceniano możliwość stworzenia klasycznego porównania pośredniego

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia;
 - bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, post-marketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych
 - klasyczne porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych poszukiwanych punktów końcowych
 - analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC - opublikowane pełnotekstowo, dostępne w

domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę.

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

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, w których zaprezentowano wyniki porównania akalabrutynibu z jednym ze zdefiniowanych komparatorów – IBR w monoterapii: *Chung 2023* i *Robak 2023*. W opracowaniach tych opisano tylko 1 próbę, w której przedstawiono porównanie AKA vs IBR, czyli badanie *ELEVATE-RR*. Potwierdza to trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania. W ramach opisu wyników podkreślono, że akalabrutynib w monoterapii w porównaniu do ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową CLL charakteryzował się podobną skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa.

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

ELEVATE-RR jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, porównującym skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania monoterapii akalabrutynibem (AKA) oraz monoterapii ibrutynibem (IBR) u dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej ≥ 1 terapię na CLL. U wszystkich chorych wymagano stwierdzenia obecności ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka genetycznego: delecji 17p lub delecji 11q. W badaniu kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BCL-2 (do których należy wenetoklaks).

Uwzględniono publikację *Byrd 2021* oraz doniesienia konferencyjne *Hillmen 2021* oraz *Hillmen 2021a*, które prezentowały wyniki z okresu obserwacji o medianie 40,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,1) dla daty odcięcia danych 15 września 2020 r. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR.

W ocenie skuteczność uwzględniono 268 pacjentów w grupie AKA i 265 chorych w grupie IBR, natomiast w ocenie bezpieczeństwa odpowiednio 265 i 264 pacjentów. Odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wyniósł 49,2%.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie bez progresji choroby (PFS). W ocenie niezależnej komisji (IRC) ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w populacji ogólnej badania *ELEVATE-RR* w grupie

AKA było porównywalne do grupy IBR: HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27) (spełnienie kryterium *non-inferiority* – wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym HR < 1,429). Mediana PFS w grupie AKA wyniosła 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 38,6), a w grupie IBR 38,4 miesiący (95% CI: 33,0; 41,6).

Podobne wyniki odnotowano w podgrupie chorych **bez delecji 17p**: HR = 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41) oraz pacjentów **bez mutacji TP53**: HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). Wyniki analiz w pozostałych podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe były spójne z analizą główną. Także **ocena PFS przez badaczy** dawała podobne wnioski, HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16).

Przeżycie całkowite (OS). W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

Przeżycie bez zdarzenia (EFS). Mediana przeżycia bez zdarzenia w obu grupach była podobna – w analizie niezależnej komisji dla pacjentów leczonych AKA wyniosła 33,2 miesiąca, a wśród chorych otrzymujących IBR 33,0 miesiąca, a w ocenie badaczy odpowiednio 44,0 vs 39,2 miesiąca.

Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT). Mediana TTNT była zbliżona między analizowanymi terapiami – wyniosła 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR. W publikacji podano także, że w 36 miesiącu 72,2% (95% CI: 66,2%; 77,4%) chorych z grupy AKA i 60,7% (95% CI: 54,3%; 66,4%) z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Odpowiedź na leczenie. W ramach oceny niezależnej komisji ORR stwierdzono u 81,0%

pacjentów z grupy akalabrutynibu w porównaniu do 77,0% chorych leczonych ibrytunibem. W ramach analizy przeprowadzonej przez badaczy odsetki te wyniosły odpowiednio 86,6% vs 80,0%. Tylko w drugim przypadku różnice między grupami były znamienne, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), p = 0,0432, NNT = 16 (95% CI: 8; 395). Częstość pozostałych rodzajów odpowiedzi na leczenie nie różniła się istotnie między wyróżnionymi interwencjami zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek **AEs ogółem**, zarówno **bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia**, jak również **ciężkich AEs** pomiędzy grupami AKA a IBR. Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic dla **AEs prowadzących do zgonu**.

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

Rozpatrując **poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia** podczas terapii AKA w odniesieniu do IBR istotnie rzadziej występowały biegunka (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0080), ból stawów (RR = 0,69 [95% CI: 0,49; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 311], p = 0,0425), urazy (RR = 0,64 [95% CI: 0,42; 0,97], NNT = 16 [95% CI: 8; 185], p = 0,0355) oraz zdarzenia kardiologiczne – nadciśnienie tętnicze (RR = 0,38 [95% CI: 0,24; 0,59], NNT = 8 [95% CI: 5; 13], p < 0,0001) i migotanie przedsionków (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93], NNT = 16 [95% CI: 9; 101], p = 0,0238). Istotnie

wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono dla bólów głowy: RR = 1,72 (95% CI: 1,28; 2,30), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0003, i kaszlu: RR = 1,36 (95% CI: 1,01; 1,83), NNH = 14 (95% CI: 7; 341), p = 0,0441.

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

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

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

W przypadku **AEs o znaczeniu klinicznym o nasileniu ≥ 3 stopnia** istotnie rzadziej podczas terapii AKA w odniesieniu do leczenia IBR stwierdzano nadciśnienie tętnicze – RR = 0,45 (95% CI:

0,23; 0,91), NNT = 21 (95% CI: 11; 131), $p = 0,0252$.

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

Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

Ponieważ informacje na temat zestawienia akalabrutynibu i ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową pochodzące z badania *ELEVATE-RR* nie spełniają do końca kryteriów docelowej populacji niniejszego raportu (wymagany brak delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* występował u 49,2% pacjentów), a pozostała część populacji wykazywała obecność delecji 11q, zatem nie obejmowała pełni populacji docelowej, zdecydowano się włączenie analiz MAIC prezentujących porównanie powyższych interwencji przynajmniej w populacji ogólnej i umożliwiających zweryfikowanie wniosków ze wspomnianej próby na podstawie wiarygodnych zestawień danych z innych badań (*ASCEND* i *RESONATE*) z zastosowaniem AKA i IBR wśród pacjentów z oporną lub nawrotową CLL. Opisano dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny i *MAIC PBAC 2020* oraz dokument stanowiący część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, dostępną na stronie www.pbs.gov.au. Po zastosowaniu

dopasowania w obu analizach w grupie AKA uwzględniono 43 chorych, a w grupie IBR 195 pacjentów. W niniejszym opisie skrótowym wyników zamieszczono rezultaty dla tych właśnie grup chorych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby: [REDACTED]

i HR = 0,72 (95% CI: 0,33; 1,60), $p = 0,42$ w *MAIC PBAC 2020*.

Przeżycie całkowite (OS).

W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia całkowitego: [REDACTED]

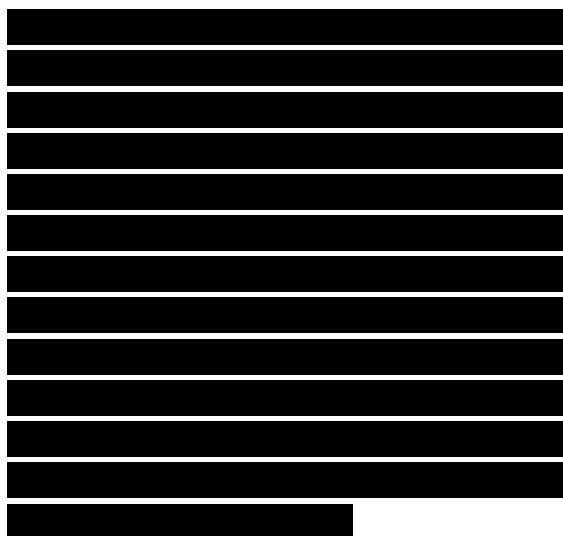
[REDACTED] i HR = 0,92 (95% CI: 0,38; 2,27), $p = 0,86$ w *MAIC PBAC 2020*.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

[REDACTED]



Akalabrutynib versus wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie metodą Buchera

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednio AKA vs VER+R wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji w genie *TP53* (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej badań na podstawie dwóch badań klinicznych: *ASCEND* (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDEL+R) oraz próby *MURANO* (porównanie VEN+R z B+R). Były to duże, wielośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone bez zaślepienia (odpowiednio 310 oraz 389 chorych poddanych randomizacji). Zgodnie z oceną za pomocą narzędzia RoB2 włączone badania w większości cechowały się niskim lub średnim ryzykiem błędu systematycznego – Zgodnie z oceną za pomocą narzędzia RoB2 włączone badania w większości cechowały się niskim lub średnim ryzykiem błędu systematycznego – podobnego należy się spodziewać w podgrupach chorych bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji w genie *TP53*, którzy stanowią w zależności od grupy danego

badania odpowiednio 81,9-88% i 72,1-77,8%. W badaniach kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BLC-2 (do których należy wenetoklaks) (*ASCEND*) lub wenetoklaksu (*MURANO*).

Populacja badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych (≥ 1 linii leczenia), przy czym w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. Większość pacjentów w obu próbach stanowili mężczyźni o medianie wieku pomiędzy 64,5 a 68 lat. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. W badaniu *ASCEND* jedynie wyniki oceny PFS zostały przedstawione osobno dla chorych otrzymujących B+R (23%), w pozostałych obliczeniach wykorzystano wspólne ramię IC.

Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2020* (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiący) oraz publikacji *Ghia 2022* (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata, natomiast informacje dla badania *MURANO* zaczerpnięto z publikacji *Seymour 2018* (okres obserwacji o medianie 23,8 miesiący) oraz z publikacji *Seymour 2022* (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiący). Zaznaczyć trzeba, że protokoły obu włączonych badań obejmowały opcję *cross-over* po

progresji choroby dla pacjentów przypisanych do grup kontrolnych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC. W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy AKA, a VEN+R w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji zarówno z wykorzystaniem jako wspólnego komparatora B+R, jak i grupy IC z badania ASCEND, HR = 1,89 (95% CI: 0,89; 4,01) i HR = 1,63 (95% CI: 0,90; 2,94).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy. Analiza danych dotyczących PFS w ocenie badaczy umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej (zarówno z wykorzystaniem jako wspólnego komparatora B+R, jak i grupy IC z badania ASCEND), jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, odpowiednio HR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,11), HR = 1,47 (95% CI: 0,97; 2,25) i HR = 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118).

Przeżycie całkowite (OS). Analiza danych odnośnie do OS umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były znamienne w żadnej z nich, odpowiednio HR = 1,73 (95% CI: 0,95; 3,13) i HR = 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26).

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W populacji ogólnej, zarówno w ocenie IRC, jak i ocenie badaczy, odnotowano istotnie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania ORR, odpowiednio RB = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98) i RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83).

Bezpieczeństwo

Wykonane porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych różnic między AKA, a VEN+R w ocenie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenie płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs ≥ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu.

Z kolei neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związanych z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), RR = 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90) i RR = 0,082 (95% CI: 0,010; 0,683).

Akalabrutynib versus wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

Ponieważ przedstawione w poprzednim rozdziale porównanie pośrednie metodą Buchera akalabrutynibu z wenetoklaksem i rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową na podstawie danych z prób ASCEND i MURANO cechuje się mniejszą wiarygodnością niż zestawienie interwencji *head-to-head*, zdecydowano się na włączenie porównań pośrednich korygowanych charakterystykami wyjściowymi MAIC, cechujących się większą wiarygodnością z uwagi na przeprowadzenie dopasowania analizowanych

nie odzwierciedlają badań rejestracyjnych, wskazań klinicznych oraz aktualnych rekomendacji towarzystw medycznych, pozycjonujących akalabrutynib podobnie do ibrutynibu.

Jak wykazano zarówno w dostępnym porównaniu bezpośrednim, jak i opisanych porównaniach pośrednich akalabrutynib w populacjach ogólnych, w których znaczny odsetek stanowili właśnie pacjenci bez delecji 17p/mutacji genu *TP53*, bądź dokładnie w podgrupach docelowych dla niniejszej analizy, akalabrutynib charakteryzuje się podobną skutecznością co ibrutynib w monoterapii i wenetoklaks z rytuksymabem, a w dodatku istotnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Z tego względu refundacja akalabrutynibu w pełnej populacji chorych z oporną/nawrotową CLL bez delecji 17p/mutacji genu *TP53* zniesie niepotrzebne ograniczenia, ujednotorzy zapisy programu lekowego i będzie odpowiedzią na niezaspokojone obecnie potrzeby tej grupy pacjentów.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego, u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, po rozszerzeniu populacji refundacyjnej o pełną podgrupę chorych bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (zniesienie kryteriów nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia), z kryteriami tożsamymi dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 22 czerwca 2023 roku):

- American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition: 2020-2022;
- Annual Meeting of the American Society of Hematology: 2018-2022;
- Congress of the European Hematology Association: 2018-2022;
- Annual Scientific Meeting of the British Society for Haematology: 2018-2023;
- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2018-2022;
- American Association for Cancer Research Annual Meeting: 2018-2023;
- Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO): 2018-2022;
- Proceedings of the Society of Hematologic Oncology: 2018-2022;
- ISPOR Europe: 2018-2022;
- International Conference on Malignant Lymphoma: 2018-2010;
- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: 2021.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Dodatkowo strategia objęła także ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego versus zdefiniowane komparatory (w tym przypadku jednak zastosowano ograniczenie na typ badania).

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

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

Nr	Kwerendy
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]
3	relapsed[all] OR refractory[all] OR pretreated[all] OR „previously treated”[all]
4	#1 AND #2 AND #3
5	ibrutinib[nm] OR ibrutinib[all]
6	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]
7	rituximab[all] OR rituximab[mh]
8	#6 AND #7
9	#5 OR #8
10	#9 AND #2 AND #3
11	randomized controlled trial[pt]
12	random allocation[mh]

Nr	Kwerendy
13	random*[tiab]
14	controlled[tiab]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#4 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim
3	(relapsed OR refractory OR pretreated OR 'previously treated') AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3
5	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim
6	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim
7	'rituximab'/exp AND [embase]/lim
8	#6 AND #7
9	#5 OR #8
10	#2 AND #3 AND #9
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#4 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	acalabrutinib
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)
3	relapsed OR relapsed OR refractory OR pretreated OR "previously treated"
4	#1 AND #2 AND #3

Nr	Kwerendy
5	ibrutinib
6	venetoclax
7	rituximab OR [mh "rituximab"]
8	#6 AND #7
9	#5 OR #8
10	#9 AND #2 AND #3
11	#9 AND #2 AND #3 in Trials
12	#4 OR #11

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 czerwca 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/uwagi
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<p>Kryteria ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2 rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) <p>Kryteria szczegółowe</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na oporną lub nawrotową CLL (stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia) bez delecji 17p lub mutacji w genie <i>TP53</i> 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież inne nowotwory limfoproliferacyjne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (tj. bez wykluczania delecji 17 p lub mutacji <i>TP53</i>), następnie poszukując wyników w docelowej populacji dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych (czyli definiujących populację nie spełniającą obecne kryteriów włączających-nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia); należy podkreślić, że obowiązujące nadal szczegółowe kryteria refundacyjne odnośnie rodzaju wcześniejszego leczenia dotyczące akalabrutynibu w populacji, gdzie zastosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mutTP53) są pochodnymi wcześniejszych zapisów programu (dotyczącymi

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/uwagi
		<p>ówcześnie ibrutynibu, do których został dostosowany program dla akalabrutynibu, a które obecnie zostały uproszczone w przypadku ibrutynibu) nie były pochodnymi wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla szczegółowej populacji; rozszerzenie refundacyjne populacji programu lekowego o pacjentów nie spełniających obecnych kryteriów refundacyjnych oznacza <i>de facto</i> ocenę w populacji nie stosującej uprzednio wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie musiał wystąpić na innym leczeniu przeciwnowotworowym lub schemat z wenetoklaksem nie mógł być zastosowany lub musiał być wcześniej przerwany z powodu toksyczności) – włączone badania pod kątem wcześniejszego stosowania wenetoklaksu poddano ocenie wiarygodności zewnętrznej na podstawie kryteriów włączenia/wyłączenia oraz charakterystyk populacji</p>
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ibrutynib (IBR) wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R) w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami uwzględniano analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (opublikowane pełnotekstowo dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz dodatkowo oceniano możliwość stworzenia klasycznego porównania pośredniego 	<ul style="list-style-type: none"> w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki badania eksperymentalne wczesnych faz I/II parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia/uwagi
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (AKA) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych • klasyczne porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych poszukiwanych punktów końcowych • analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo, dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy porównań MAIC)

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu, w których przedstawiono jego bezpośrednie lub pośrednie porównanie z docelowymi komparatorami tj. ibrutynibem w monoterapii lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (P.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., K.W.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2022*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2022*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo akalabrutynibu zidentyfikowano 1110 rekordów – 150 w Pubmed, 616 w Embase i 344 w Cochrane. Do analizy w pełnym tekście włączono 35 publikacji, z których do raportu włączono dwa przeglądy systematyczne: *Chung 2023* i *Robak 2023*, w których jako jedynych zaprezentowano porównanie AKA z jednym z wybranych w niniejszej analizie komparatorów, tj. IBR na podstawie danych z badania *ELEVATE-RR*.

Jakość odnalezionego opracowania oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2 i pełny wynik tej oceny przedstawiono tabelarycznie w załączniku do niniejszej analizy. Wyniki oceny dla kluczowych pytań narzędzia AMSTAR 2 (warunkujących końcową ocenę jakości) podsumowano natomiast w tabeli poniżej.

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

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Chung 2023</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Robak 2023</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Oba przeglądy, z uwagi na to, że nie spełniły > 1 kluczowego warunku przy ocenie wiarygodności, zostały zaklasyfikowane jako przeglądy systematyczne krytycznie niskiej wiarygodności.

W przeglądzie systematycznym *Robak 2023* opisano tylko 1 próbę, w której przedstawiono porównanie AKA vs IBR, czyli badanie *ELEVATE-RR*. Potwierdza to trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania. Ze wspomnianej próby autorzy opracowania wypisali, że mediana PFS w obu ocenianych grupach interwencji wyniosła 38,4 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40,9 miesiąca. Z kolei mediana OS nie została osiągnięta – odnotowano 63 zgony w grupie AKA, a 73 w grupie kontrolnej. Stwierdzono natomiast, że migotanie/trzepotanie przedsionków występowało istotnie rzadziej podczas terapii AKA vs IBR, odpowiednio 9,4% vs 16,0%, $p = 0,02$. U podobnego odsetka chorych występowały natomiast zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia, odpowiednio 30,8% vs 30,0%, podczas, gdy zakończenie leczenia z powodu AEs było rzadsze podczas terapii AKA, odpowiednio 14,7% vs 21,3%. Podobne wyniki zaprezentowano także w przeglądzie *Chung 2023* – na podstawie danych z badania *ELEVATE-RR* wykazano, że migotanie/trzepotanie przedsionków w dowolnym stopniu nasilenia występowało istotnie rzadziej podczas terapii AKA vs IBR, odpowiednio 9,4% vs 16,0%, $p = 0,02$. Natomiast

częstość występowania zakażeń ≥ 3 stopnia nasilenia nie różniły się znacząco między tymi grupami. Autorzy wskazali, że rezultaty wskazują na podobną skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa AKA w odniesieniu do IBR.

Szczegółowe informacje na temat metodyki analizowanego przeglądu i jego głównych wyników podsumowano w kolejnej tabeli.

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

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Chung 2023</p> <p>Podsumowanie nowych osiągnięć w leczeniu CLL, ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanych i przeciwciał monoklonalnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych ▪ <u>Konflikt interesów</u>: nie przedstawiono informacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny (określony przez autorów raportu jako „<i>comprehensive</i>”) w bazie danych PubMed. Inne istotne badania zidentyfikowano na podstawie trwających badań klinicznych, doniesień konferencyjnych oraz opinii ekspertów ▪ <u>Interwencja</u>: inhibitory drobnocząsteczkowe, w tym akalabrutynib ▪ <u>Populacja</u>: pacjenci chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową ▪ <u>Rodzaj badania</u>: nie zdefiniowano ▪ <u>Wiarygodność wg skali AMSTAR2</u>: krytycznie niska 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono 1 badanie, które prezentowało porównanie AKA z wybranymi komparatorami w niniejszej analizie, a dokładnie z IBR: <i>ELEVATE-RR</i> (publikacja <i>Byrd 2021</i>) 	<p><u>Analiza skuteczności</u>:</p> <p>Wyniki badania sugerują podobną skuteczność AKA i IBR pod względem PFS</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u>:</p> <p>Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało istotnie rzadziej podczas terapii AKA vs IBR, odpowiednio 9,4% vs 16,0%, $p = 0,02$. Natomiast częstość występowania zakażeń ≥ 3 stopnia nasilenia nie różniły się znacząco między tymi grupami. Wykazano także mniejszą liczbę krwawień sercowych i krwawień</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na podstawie danych z badania <i>ELEVATE-RR</i> wykazano, że akalabrutynib w monoterapii charakteryzuje się podobną skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa niż IBR
<p>Robak 2023</p> <p>Podsumowanie nowych osiągnięć w leczeniu CLL, ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanych i przeciwciał monoklonalnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Źródło finansowania</u>: grant <i>Medical University of Lodz</i> ▪ <u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny w bazach danych PubMed i Google Scholar. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Uwzględniono tylko badania opublikowane w języku angielskim. Inne istotne badania zidentyfikowano na podstawie przeszukiwania referencji artykułów wybranych do analizy ▪ <u>Interwencja</u>: rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab i ublituksymab oraz inhibitory BTK, inhibitory PI3K i wenetoklaks ▪ <u>Populacja</u>: pacjenci chorzy na przewlekłą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono 1 badanie, które prezentowało porównanie AKA z wybranymi komparatorami w niniejszej analizie, a dokładnie z IBR: <i>ELEVATE-RR</i> (publikacja <i>Byrd 2021</i>) 	<p><u>Analiza skuteczności</u>:</p> <p>Mediana PFS w obu ocenianych grupach interwencji wyniosła 38,4 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40,9 miesiąca. Z kolei mediana OS nie została osiągnięta – odnotowano 63 zgony w grupie AKA, a 73 w grupie kontrolnej</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u>:</p> <p>Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało istotnie rzadziej podczas terapii AKA vs IBR, odpowiednio 9,4% vs 16,0%, $p = 0,02$. U podobnego odsetka chorych występowały natomiast zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia, odpowiednio 30,8% vs 30,0%, podczas, gdy zakończenie leczenia z</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akalabrutynib w monoterapii w porównaniu do ibrutinibu zgodnie z przedstawionymi danymi z badania <i>ELEVATE-RR</i> charakteryzował się podobną skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	białaczkę limfocytową – oporną/nawrotową lub wcześniej nieleczeni <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Rodzaj badania</u>: nie zdefiniowano ▪ <u>Wiarygodność wg skali AMSTAR2</u>: krytycznie niska 		powodu AEs było rzadsze podczas terapii AKA, odpowiednio 14,7% vs 21,3%	

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 22 czerwca 2023 r. systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1110 rekordów – 150 w Pubmed, 616 w Embase i 344 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 324 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 786 pozycji, spośród których 742 wykluczono na tym etapie – 7 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 485 było doniesieniami konferencyjnymi, a 153 prezentowały opracowania wtórne lub pogładowe. W 67 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 12 oceniało niewłaściwą interwencję, a 17 nieprawidłową populację. W 1 publikacji uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano więc łącznie 44 publikacje, spośród których wykluczono 37: 12 o nieodpowiedniej metodyce badania, 1 oceniającą nieodpowiednią populację, 18 uwzględniających nieodpowiedni komparator oraz 6 prezentujących wyniki punktów końcowych nieuwzględnianych w niniejszym raporcie.

Przyjęte kryteria włączenia spełniło 7 publikacji pełnotekstowych:

- 1 publikację opisującą badanie *ELEVATE-RR*, w której zaprezentowano bezpośrednie porównania AKA z IBR: *Byrd 2021*.
- 6 publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera AKA vs VEN+R – 2 dla badania *ASCEND* (*Ghia 2020* i *Ghia 2022*), w którym oceniano AKA vs IC (IDEL+R/B+R) i 4 dla próby *MURANO* (*Kater 2019*, *Kater 2020*, *Seymour 2018* i *Seymour 2022*), w której stosowano VEN+R vs B+R.

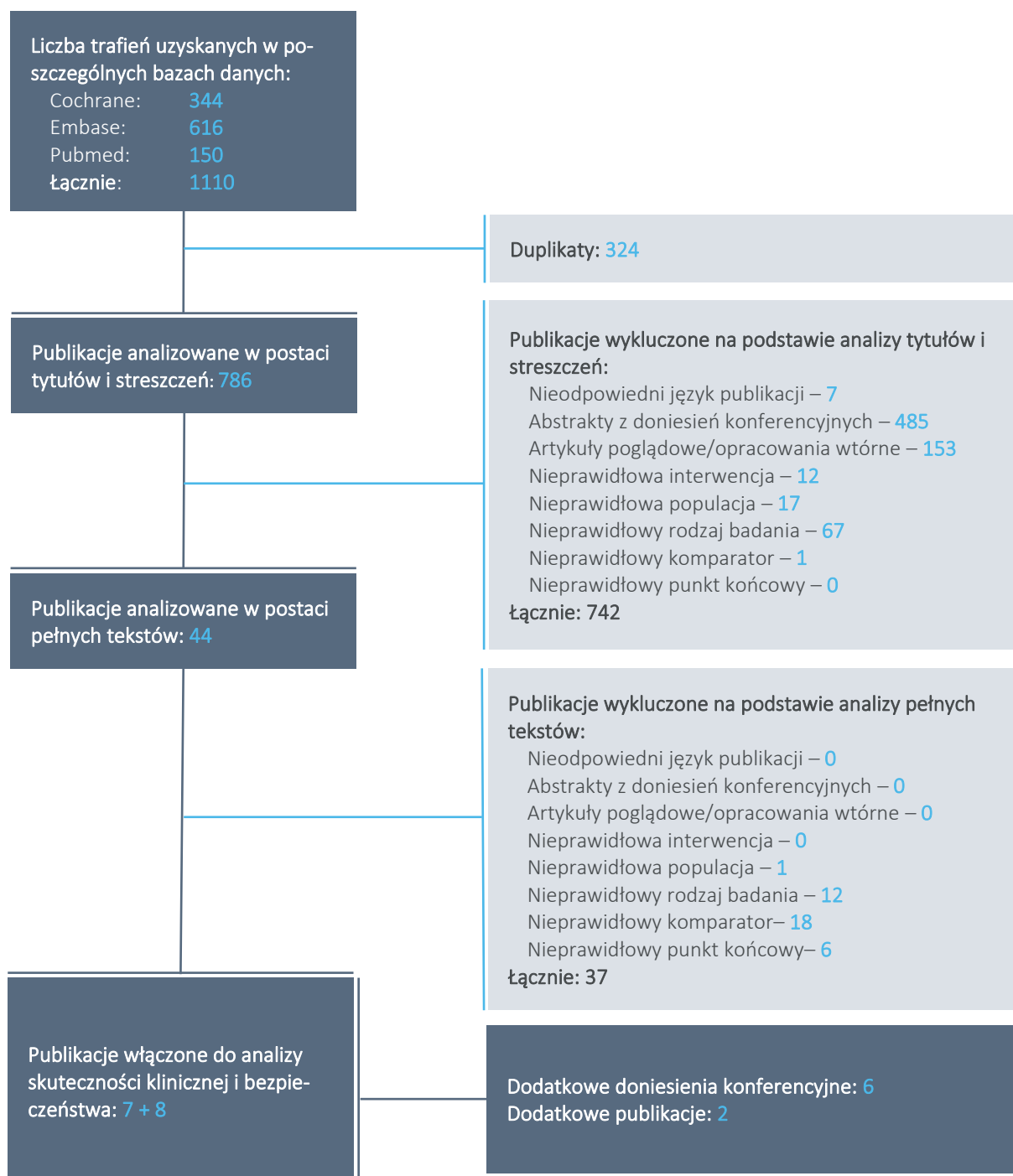
Dodatkowo włączono także 6 doniesień konferencyjnych zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania abstraktów z konferencji naukowych: 4 do badania *ASCEND* (*Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b* i *Jurczak 2021*) oraz 2 do próby *ELEVATE-RR* (*Hillmen 2021* i *Hillmen 2021a*).

W ramach opisu skorzystano także z 2 dokumentów opisujących analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparisons*) prezentujących zestawienia AKA vs IBR lub VEN+R – jednej dostarczonej przez Podmiot odpowiedzialny (*MAIC AstraZeneca 2020*) oraz drugiej stanowiącej część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, dostępnej w domenie publicznej (*MAIC PBAC 2020*). Oprócz tego analizy

MAIC stanowiły część dokumentacji złożonej do NICE (*MAIC NICE 2020*), CADTH (*MAIC CADTH 2020*) oraz NIHR (*MAIC NIHR 2020*), ale dane liczbowe zostały w nich zaczernione, dlatego nie zostały one włączone do niniejszej analizy.

Proces wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 22 czerwca 2023 roku.

5 Akalabrutynib *versus* ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie bezpośrednie, badanie *ELEVATE-RR*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją *ELEVATE-RR*, opisane w publikacji *Byrd 2021* oraz doniesieniach konferencyjnych *Hillmen 2021* i *Hillmen 2021a*.

Badanie *ELEVATE-RR* było randomizowanym, badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, porównującym skuteczność monoterapii akalabrutynibem (AKA) z ibrutynibem (IBR) u wcześniej leczonych chorych na przewlekłą białaczką limfocytową, z obecnością delecji 17p lub 11q. W badaniu kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BCL-2 (do których należy wenetoklaks).

Próba *ELEVATE-RR* prowadzona była w 124 ośrodkach w 15 krajów, w tym 9 ośrodkach z Polski. Finansowała je firma Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca. Szczegóły dotyczące metodyki badania przedstawiano w tabeli poniżej.

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

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ELEVATE-RR</i> (<i>Byrd 2021</i> , <i>Hillmen 2021</i> i <i>Hillmen 2021a</i> ; NCT02477696)	<i>non-inferiority</i> ¹	IIA/3 (R2;B0;W1)	40,9 mies. (zakres: 0,0-59,1)	Tak	Analiza skuteczności: AKA vs IBR: 268 vs 265 Analiza bezpieczeństwa: AKA vs IBR: 265 vs 264	Analiza skuteczności: populacja ITT Analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku	124 ośrodki z 15 krajów (w tym 9 z Polski)	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)

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

W badaniu randomizacji w stosunku 1:1 poddano 533 chorych (268 w grupie leczonej akalabrutynibem i 265 leczonej terapią IBR). W czasie randomizacji stosowano stratyfikację z uwagi na: status del17p, ECOG (2 vs. ≤ 1), liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. ≥ 4). Wszyscy chorzy poddani randomizacji stanowili populację ITT, w której oceniano skuteczność leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (265 vs 263 chorych, odpowiednio AKA vs IBR; w tym 1 chory przydzielony do grupy IBR, który był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA).

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

W ramach opublikowanych publikacji i doniesień konferencyjnych przedstawiono wyniki analizy wykonanej z datą odcięcia danych 15 września 2020 r. – mediana okresu obserwacji wyniosła 40,9 miesięcy (zakres: 0,0-59,1).

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

Tabela 8. Przebieg pacjentów w badaniu *ELEVATE-RR*.

Status	AKA, n (%*)	IBR, n (%*)
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania		808
		533
Randomizacja	268 (100%)	265 (100%)
Populacja ITT (ocena skuteczności)	268 (100%)	265 (100%)
Pacjenci otrzymujące leczenie (populacja bezpieczeństwa)	266 (99,3%) ¹	263 (99,2%) ¹
Ogółem	142 (53,0%)	154 (58,1%)
Z powodu progresji choroby	82 (30,6%)	68 (25,7%)
Z powodu AEs	40 (14,9%)	59 (22,3%)
Zakończenie leczenia		
Wycofanie zgody	7 (2,6%)	7 (2,6%)
Zgon	5 (1,9%)	6 (2,3%)
Decyzja badacza	5 (1,9%)	5 (1,9%)
Inne	3 (1,1%) ²	9 (3,4%) ²
Pacjenci otrzymujący leczenie w momencie daty odcięcia danych	124 (46,3%)	109 (41,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w tym 1 chory przydzielony do grupy IBR, który był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA;

² AKA: zmiana miejsca zamieszkania (n = 1), rozpoczęcie leczenia IBR z jednoczesnym pozostaniem w obserwacji (n = 1), decyzja monitora medycznego (n = 1); IBR: brak *compliance* (n = 2), wycofanie zgody na udział (n = 1), odmowa leczenia (n = 1), zmiana miejsca zamieszkania (n = 2), decyzja monitora medycznego (n = 1), przedwczesne zakończenie z uwagi na rozwój kolejnego nowotworu (n = 1), progresja

choroby w ocenie IRC i monitora medycznego/sponsora, niepotwierdzona przez badacza skutkująca kontynuacją leczenia poza badaniem i pozostaniem w obserwacji (n = 1).

Skryningowi poddano 808 pacjentów, spośród których 533 chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej akalabrutynib AKA (n = 268) oraz do grupy otrzymującej IBR (n = 265). Przedwcześnie terapię przerwało 53,0% pacjentów w grupie AKA i 58,1% chorych w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były: progresja choroby (30,6% vs 25,7%) oraz AEs (14,9% vs 22,3%).

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

Tabela 9 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla opornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

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

Jakość badania *ELEVATE-RR* oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badanie uzyskało 3 na 5 punktów – z uwagi na brak zaślepienia odjęto 2 punkty. Z kolei podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz AEs ogółem w ocenie bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-RR* według skali ROB2.

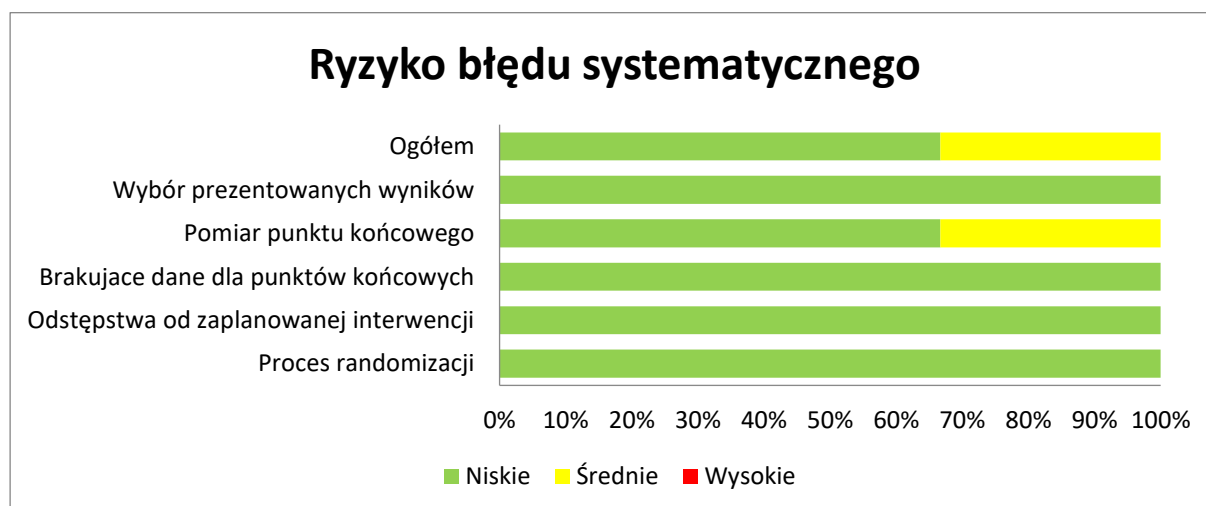
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS ocena niezależnej komisji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź na leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1, wykorzystując stratyfikację z uwagi na status delecji 17p,

stopień sprawności wg ECOG oraz liczbę linii wcześniejszych terapii. Randomizację przeprowadzono centralnie, przy pomocy interaktywnego systemu internetowego. Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej jedną dawkę leku i populacja ta obejmowała 99% całej populacji badania. Badanie było prowadzone bez zaślepienia, ale oceny głównego punktu końcowego w postaci PFS dokonywała niezależna, zaślepiona komisja, podobnie niezależna komisja oceniała również odpowiedź na leczenie według ustalonych wytycznych (iwCLL z 2008 roku), natomiast ocena OS jest obiektywna – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie tych punktów końcowych uznano za niskie. Natomiast za średnie uznano ryzyko podczas oceny bezpieczeństwa, gdyż wiedza o konkretnej terapii mogła wpłynąć na taką analizę. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Należy tu jednak podkreślić, że badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, więc ocena RoB dotyczy tylko ocenianych punktów końcowych (OS, PFS, bezpieczeństwo), w zakresie innych istnieje ryzyko błędu systematycznego.

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

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-RR* dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączono dorosłych pacjentów o co najmniej dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2) ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą leczenia wg wytycznych iwCLL z 2008 r., z potwierdzoną obecnością delecji 17p lub 11q, poddanych wcześniej ≥ 1 terapii CLL. Oprócz powyższych, kryteria włączenia obejmowały także wartości parametrów laboratoryjnych, określające zachowanie prawidłowej funkcji szpiku kostnego, a także wymagania odnośnie abstynencji seksualnej lub stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji w przypadku osób zdolnych do spłodzenia potomstwa, oraz formalne wymogi odnośnie gotowości do przestrzegania protokołu badania.

Z badania wykluczano chorych leczonych wcześniej ibrutynibem lub inhibitorem BCR lub inhibitorem BCL-2 lub przeciwciałem skoniugowanym z radioterapią lub toksyną; pacjentów stosujących leczenie (chemioterapię, radioterapię wiązką zewnętrzną, przeciwciała przeciwnowotworowe lub lek eksperymentalny) w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianych leków; chorych u których zachodziła konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A lub leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K oraz pacjentów podanych uprzednio alogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych lub przeszczepowi autologicznemu.

Wykluczano chorych z istotną chorobą sercowo-naczyniową, przebyłym udarem lub krwotokiem śródczaszkowym (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją). Kryteria wykluczenia obejmowały ponadto rozpoznanie innych schorzeń hematologicznych: chłoniaka lub białaczki z zajęciem OUN, białaczki prolimfocytowej lub zespołu Richtera w wywiadzie (lub jego podejrzenie, niekontrolowaną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub idiopatyczną plamicą małopłytkową czy skazą krwotoczną w wywiadzie. Wykluczano również chorych ze schorzeniami współistniejącymi tj. poważna choroba sercowo-naczyniowa czy przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy. Przeciwwskazaniem do uczestnictwa w badaniu było również zakażenie wirusem HIV w wywiadzie.

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

Tabela 11. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania *ELEVATE-RR*.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) według ogólnie przyjętych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Obecność monoklonalnych limfocytów typu B (produkujące przeciwciała zawierające łańcuchy lekkie kappa lub lambda), wykazujące ekspresję ≥ 1 markerów limfocytów B (CD19, CD20 lub CD23) łącznie z ekspresją CD5 • Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów obecnych we krwi • Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l we krwi obwodowej (w którymkolwiek pomiarze po diagnozie choroby) ▪ Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 z kryteriów iwWCLL 2008 dot. rozpoczęcia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dowody postępującej niewydolności szpiku kostnego w postaci rozwoju lub pogorszenia niedokrwistości (hemoglobina < 10 g/dl) lub trombocytopenii (płytki $< 100\ 000/\mu\text{l}$) ○ Duży przerost śledziony (≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujący lub objawowy ○ Postępujące lub objawowe, duże powiększenie węzłów chłonnych (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze) ○ Postępująca limfocytoza ze zwiększeniem $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy, lub czas podwojenia liczby limfocytów < 6 miesięcy (mógł być wyznaczony w modelu regresji liniowej), przy wykluczeniu innych niż CLL przyczyn limfocytozy ○ Niedokrwistość lub małopłytkowość wynikające z czynników autoimmunologicznych, ze słabą odpowiedzią na standardowe leczenie ○ Objawy zgodne z obrazem klinicznym CLL, udokumentowane w karcie pacjenta, potwierdzone dodatkowymi, obiektywnymi pomiarami, zdefiniowane jako obecność ≥ 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning do badania • Istotne zmęczenie (tzn. wynik oceny ECOG 2 lub gorzej, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN; ▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera; ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, zdefiniowana jako zmniejszenie zawartości hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku autoimmunologicznej aktywności w okresie skryningu, lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (> 20 mg/dzień prednizonu lub równoważnej dawki innego sterydu); ▪ Poważna choroba sercowo-naczyniowa (objawowa niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego) w ciągu 6 miesięcy od skryningu, lub niewydolność serca klasy 3 lub 4 według NYHA, lub skorygowany odstęp QT > 480 ms w trakcie skryningu; ▪ Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie; ▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie; ▪ Wcześniejsza choroba nowotworowa, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nowotworów złośliwych wyleczonych, z brakiem dowodów aktywnej choroby przez przynajmniej 3 lata przed skryningiem, przy stwierdzeniu niskiego ryzyka remisji ○ Odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwych plam soczewicowatych (<i>lentigo malignant melanoma</i>) z brakiem objawów aktywnej choroby, lub dobrze kontrolowanego nieczerniakowego raka skóry ○ Odpowiednio leczonego raka szyjki macicy <i>in-situ</i>, bez dowodów aktywnej choroby ▪ Schorzenia uniemożliwiające połknięcie leku w postaci kapsułek, zespół złego wchłaniania jelitowego, schorzenia istotnie zakłócające czynność układu pokarmowego, resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub obecność ominięć żołądkowo-jelitowych (bypass), objawowe zapalenie jelita lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit ▪ Niekontrolowane, aktywne ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe, lub

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka > 38°C w ciągu ≥ 2 tygodni przed skryningiem, przy braku dowodów infekcji • Nocne poty w ciągu > 1 miesiąca przed skryningiem, bez dowodów infekcji ▪ Obecność ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne; ○ Obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne; 	<p>inne infekcje (zdefiniowane przez obecność objawów związanych z trwającym zakażeniem, bez poprawy po zastosowaniu odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia), lub prowadzone dożylnie leczenie przeciwwązkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygeny rdzeniowego, a ujemnym wynikiem testu antygeny powierzchniowego, lub chorzy z dodatnim wynikiem testu antygeny dla wirusa typu C musieli powtórzyć wynik przy użyciu testu PCR przed randomizacją; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygeny powierzchniowego na wirusa typu B, lub chorzy z dodatnim wynikiem testu PCR w kierunku wirusa B lub C, byli od razu wykluczani ▪ Obecność wrzodów układu pokarmowego zdiagnozowana za pomocą badania endoskopowego w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie ≥ 1 wcześniejszej terapii CLL 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsza ekspozycja na ibrutynib lub inhibitor BCR lub inhibitor BCL-2; ▪ Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; ▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce > 20 mg w ciągu tygodnia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach badania, z wyjątkiem sterydów stosowanych w innych schorzeniach medycznych takich jak wziewne sterydy w leczeniu astmy, sterydy stosowane miejscowo, lub stosowane w ramach premedykacji przed podaniem leków w ramach schematów ocenianych w badaniu ▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałem skoniugowanym z radioizotopem lub chemioterapeutycznym; ▪ Podawanie lub konieczność podania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; ▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A; ▪ Wcześniejszy alogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep autologiczny; ▪ Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; ▪ Konieczność stosowania inhibitorów pompy protonowej
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat; ▪ Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża lub karmienie piersią ▪ Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spełnienie następujących warunków dot. parametrów laboratoryjnych¹: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC \geq 750 komórek/μl lub \geq 500 komórek/μl u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i niezależne od podawania czynnika wzrostu na 7 dni przed oceną; ○ Liczba płytek krwi \geq 30 000 komórek/μl bez wspomaganie transfuzją 7 dni przed oceną. Osoby z małopłytkowością zależną od transfuzji były wykluczone z badania; ○ AST/SGOT i ALT/SGPT w surowicy \leq 3,0 \times GGN; ○ Bilirubina całkowita \leq 1,5 \times GGN; ○ Klirens kreatyniny \geq 30 ml/min ▪ Możliwość zastosowania przewidzianego leczenia, wykonania niezbędnych badań laboratoryjnych oraz oceny radiologicznej ▪ Mężczyźni i kobiety, zdolni do posiadania potomstwa powinni powstrzymać się od stosunków seksualnych, lub stosować uznane metody antykoncepcji, w trakcie leczenia oraz 2 dni po ostatniej dawce akalabrutynibu, lub 90 dni po ostatniej dawce ibrutynibu, którykolwiek z tych okresów był dłuższy ▪ Wyrażenie zgody na przestrzeganie ustalonych terminów wizyt w ramach badania oraz możliwość zrozumienia i przestrzegania warunków badania określonych protokołem 	

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-RR*.

Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 268	IBR, N = 265
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	66 (41-89)	65 (28-88)
Chorzy \geq 75 lat, n (%)	44 (16,4)	43 (16,2)
Mediana klirensu kreatyniny (zakres) [ml/min]	87,0 (30,0-261,0)	87,0 (22,0-237,0)
Mediana bezwzględnej liczby limfocytów (zakres) [$10^9/l$]	40,9 (0,8-361,5)	47,2 (1,1-445,8)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 268	IBR, N = 265
Mediana bezwzględnej liczby neutrofilów (zakres) [$10^9/l$]	4,4 (0,0-111,3)	4,8 (0,3-100,7)
Mediana liczby płytek krwi (zakres) [$10^9/l$]	124,0 (14,0-408,0)	120,0 (17,0-419,0)
Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]	11,8 (5,5-17,3)	11,8 (6,4-17,0)
Liczba mężczyzn, n (%)		
Mężczyźni	185 (69,0)	194 (73,2)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)		
0-1	247 (92,2)	243 (91,7)
2	20 (7,5)	22 (8,3)
Skala Rai, n (%)		
Wartość 3 lub 4	131 (48,9)	134 (50,6)
Masywna zmiana nowotworowa ≥ 5cm, n (%)		
Tak	128 (47,8)	136 (51,3)
Podgrupa cytogenetyczna, n (%)		
Obecność delecji 17p	121 (45,1)	120 (45,3)
Obecność delecji 11q	167 (62,3)	175 (66,0)
Obecność mutacji <i>TP53</i>	100 (37,3)	112 (42,3)
Obecność delecji 17p i/lub delecji 11q	267 (99,6)	265 (100,0)
Obecność delecji 17p i delecji 11q	21 (7,8)	30 (11,3)
Obecność delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	136 (50,7)	135 (50,9)
Obecność delecji 17p i mutacji <i>TP53</i>	85 (31,7)	97 (36,6)
Obecność delecji 17p i delecji 11q i mutacji <i>TP53</i>	12 (4,5)	20 (7,5)
Obecność delecji 17p i niezmutowanego <i>IGHV</i>	92 (34,3)	105 (39,6)
Obecność delecji 17p i kariotyp złożony	67 (25,0)	68 (25,7)
Obecność delecji 11q i kariotyp złożony	70 (26,1)	74 (27,9)
Niezmutowany <i>IGHV</i>	220 (82,1)	237 (89,4)
Kariotyp złożony ¹	124 (46,3)	125 (47,2)
Liczba poprzednich terapii, n (%)		
1-3	234 (87,3)	237 (89,4)
≥ 4	33 (12,3)	28 (10,6)
Mediana (zakres)	2 (1-9)	2 (1-12)
Najczęstsze wcześniejsze terapie, n (%)		
Leki alkilujące	242 (90,3)	240 (90,6)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	227 (84,7)	229 (86,4)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 268	IBR, N = 265
Analogi puryn	172 (64,2)	158 (59,6)
Sterydy	62 (23,1)	62 (23,4)
Chemioterapia	39 (14,6)	37 (14,0)
Alemtuzumab	16 (6,0)	11 (4,2)
Lenalidomid (w monoterapii i w skojarzeniu)	5 (1,9)	13 (4,9)
Objawy ogólne		
Jakikolwiek	144 (53,7%)	135 (50,9%)
Utrata masy ciała	23 (8,6%)	30 (11,3%)
Gorączka	12 (4,5%)	20 (7,5%)
Nocne poty	122 (45,5%)	110 (41,5%)
Zmęczenie	37 (13,8%)	42 (15,8%)
bd.	9 (3,4%)	4 (1,5%)

1 chorzy z ≥ 3 nieprawidłowościami.

W analizowanym badaniu uwzględniono 268 chorych w ramieniu AKA i 265 chorych w ramieniu IBR. W grupie AKA median wieku pacjentów wynosiła 66 lat, natomiast w grupie kontrolnej 65 lat. Większość chorych w analizowanych próbach stanowili mężczyźni, odpowiednio 69,0% w grupie AKA i 73,2% w grupie IBR. Prawie wszystkich chorych (około 91%) cechował bardzo dobry stan sprawności (0-1 wg ECOG). Masywną zmianę nowotworową ≥ 5 cm odnotowano łącznie u połowy uczestników badania, podobnie jak ocenę 3 lub 4 skali Rai.

Biorąc pod uwagę podgrupę cytogenetyczną u 85,7% włączonych do badania potwierdzono niezmutowany status genu *IGHV*, a u 64,1% biorących udział w próbie stwierdzono delecję 11q. Brak delecji 17p i/lub mutacji genu *TP53*, czyli populację docelową dla niniejszego raportu, stwierdzono u odpowiednio 49,2%.

W obu ramionach mediana wcześniejszych terapii wynosiła 2, przy czym większość chorych stosowała 1-3 wcześniejszych terapii.

5.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę zgodności badania *ELEVATE-RR* z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Tabela 13. Ocena wiarygodności zewnętrznej – ELEVATE-RR.

Program lekowy	ELEVATE-RR	Wiarygodność zewnętrzna
<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18 lat i powyżej • Stan sprawności według WHO: 0-2 • Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej • Obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)) • Brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego • Brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku • Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią • Zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego • Nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń • Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego • Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II i kolejnych liniach leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu • Stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), aktywna choroba spełniająca ≥ 1 z kryteriów iwCLL 2008 dot. rozpoczęcia leczenia; • Obecność ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne; ○ Obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne; • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • Wiek ≥ 18 lat • Otrzymanie ≥ 1 wcześniejszej terapii CLL • Mężczyźni i kobiety, zdolni do posiadania potomstwa powinni powstrzymać się od stosunków seksualnych, lub stosować uznane metody antykoncepcji, w trakcie leczenia oraz 2 dni po ostatniej dawce akalabrutynibu, lub 90 dni po ostatniej dawce ibrutynibu, którykolwiek z tych okresów był dłuższy • Spełnienie następujących warunków dot. parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ≥ 750 komórek/μl lub ≥ 500 komórek/μl u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i niezależne od podawania czynnika wzrostu na 7 dni przed oceną ○ Liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek/μl bez wspomaganie transfuzją 7 dni przed oceną. Osoby z małopłytkowością zależną od transfuzji były wykluczone z badania ○ AST/SGOT i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times$ GGN ○ Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN ○ Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią • Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie • Niekontrolowane, aktywne ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne infekcje (zdefiniowane przez obecność objawów związanych z trwającym zakażeniem, bez poprawy po zastosowaniu odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia), lub prowadzone dożylne leczenie przeciwzakaźne • Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygeny rdzeniowego, a ujemnym wynikiem testu antygeny powierzchniowego, lub chorzy z dodatnim 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria w większości zgodne – odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wyniósł 49,2%, ale należy pamiętać, że warunkiem włączenia do próby była w takiej sytuacji obecność delecji 11q, zatem podgrupa badania bez delecji 17p/mutacji TP53 nie obejmowała łącznej populacji w jakiej będzie mógł być stosowany akalabrutynib

Program lekowy	ELEVATE-RR	Wiarygodność zewnętrzna
	<p>wynikiem testu antygenowego dla wirusa typu C musieli powtórzyć wynik przy użyciu testu PCR przed randomizacją; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygenowego powierzchniowego na wirusa typu B, lub chorzy z dodatnim wynikiem testu PCR w kierunku wirusa B lub C, byli od razu wykluczani</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, zdefiniowana jako zmniejszenie zawartości hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku autoimmunologicznej aktywności w okresie skryningu, lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (> 20 mg/dzień prednizonu lub równoważnej dawki innego sterydu) • Poważna choroba sercowo-naczyniowa (objawowa niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego) w ciągu 6 miesięcy od skryningu, lub niewydolność serca klasy 3 lub 4 według NYHA, lub skorygowany odstęp QT > 480 ms w trakcie skryningu • Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją • Skazy krwotoczne w wywiadzie 	

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

W próbie *ELEVATE-RR* pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib oraz ibrutynib.

Akalabrutynib podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce 100 mg do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W drugim ramieniu badania podawano ibrutynib w formie doustnej raz dziennie w dawce 420 mg do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. W obu grupach dozwolono modyfikacje dawki stosowane w celu ograniczenia występowania zdarzeń niepożądanych, ale zmiana terapii (*cross-over*) nie była dozwolona.

W momencie odcięcia danych mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) w grupie AKA vs. 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) w grupie IBR, natomiast mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,0% (zakres: 37,2-100,4) i 98,7% (zakres: 30,2-100,1). Odsetki chorych z opóźnieniem dawki wynosiły natomiast 43,2% w grupie AKA i 49,8% w grupie IBR, natomiast

z redukcją dawki odpowiednio 13,2% i 15,2% (z czego w obu przypadkach najczęstszą przyczyną były zdarzenia niepożądane, odpowiednio 30,5% vs 35,0% i 5,3% vs 6,1%).

Dostępne informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *ELEAVTE-RR*.

	AKA	IBR
Schemat leczenia	Akalabrutynib podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	Ibrutinib podawany doustnie 420 mg jeden raz do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
Możliwość modyfikacji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczono możliwość modyfikacji dawkowania w celu kontroli zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> ○ AKA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wstrzymanie podania dawki w przypadku wystąpienia każdego AEs związane z badanym lekiem, o ≥ 3 stopniu nasilenia, a inne istotne kliniczne zdarzenia, które mogłyby być przyczyną wstrzymania podawania leku musiały zostać uzgodnione z monitorem medycznym ▪ Podawanie leku wstrzymano maksymalnie 28 kolejnych dni, a terapię przerywano, jeśli ten czas był dłuższy, chyba, że takie działanie zostało zatwierdzone przez monitor medyczny ▪ W przypadku pojawienia się bezwzględnej liczby neutrofilii $< 500/\mu\text{l}$ w ciągu > 7 dni w 3 stopniu nasilenia, redukcji liczby płytek krwi w 3 stopniu nasilenia przy obecności znaczących krwotoków, redukcji liczby płytek krwi w 4 stopniu nasilenia, nudności, wymiotów lub biegunki w 3 lub 4 stopniu nasilenia, pomimo stosowanej przeciwwymiotnej i przeciwbiegunkowej terapii oraz jakiegokolwiek toksyczności w 4 stopniu nasilenia czy niekontrolowanej w 3 stopniu nasilenia, stosowano: przy 1 lub 2 razie – wstrzymanie podawania AKA do momentu złagodzenia tych AEs do stopnia 1 lub wyjściowego, a leczenie może zostać wznowione w dawce początkowej; przy 3 razie – wstrzymanie podawania AKA do momentu złagodzenia tych AEs do stopnia 1 lub wyjściowego, a leczenie może zostać wznowione w dawce 100 mg raz dziennie; przy 4 razie konieczne jest zakończenie terapii AKA ○ IBR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wstrzymanie podania dawki w przypadku wystąpienia każdego AEs związane z badanym lekiem, o ≥ 3 stopniu nasilenia, a inne istotne kliniczne zdarzenia, które mogłyby być przyczyną wstrzymania podawania leku musiały zostać uzgodnione z monitorem medycznym ▪ Podawanie leku wstrzymano maksymalnie 28 kolejnych dni, a terapię przerywano, jeśli ten czas był dłuższy, chyba, że takie działanie zostało zatwierdzone przez monitor medyczny ▪ W przypadku pojawienia się bezwzględnej liczby neutrofilii $< 500/\mu\text{l}$ w ciągu > 7 dni w 3 stopniu nasilenia, redukcji liczby płytek krwi w 3 stopniu nasilenia przy obecności znaczących krwotoków, redukcji liczby płytek krwi w 4 stopniu nasilenia, nudności, wymiotów lub biegunki w 3 lub 4 stopniu nasilenia, pomimo stosowanej przeciwwymiotnej i przeciwbiegunkowej terapii oraz jakiegokolwiek toksyczności w 4 stopniu nasilenia czy niekontrolowanej w 3 stopniu nasilenia, stosowano: przy 1 razie – wstrzymanie podawania IBR do momentu złagodzenia tych AEs do stopnia 1 lub wyjściowego, a leczenie może zostać wznowione w dawce początkowej; przy 2 razie – wstrzymanie podawania IBR do momentu złagodzenia tych AEs do stopnia 1 lub wyjściowego, a 	

	AKA	IBR
	leczenie może zostać wznowione w dawce 280 mg dziennie; przy 3 razie – wstrzymanie podawania IBR do momentu złagodzenia tych AEs do stopnia 1 lub wyjściowego, a leczenie może zostać wznowione w dawce 140 mg dziennie; przy 4 razie konieczne jest zakończenie terapii IBR	
	<ul style="list-style-type: none"> Przejsięcie do alternatywnej grupy badania (<i>cross-over</i> pomiędzy grupami) nie było dozwolone 	
Leczenie dodatkowe	–	–

Dodatkowo podano także informacje na temat kolejnej terapii stosowanej po leczeniu analizowanym w próbie – zarówno w grupie AKA, jak i IBR mediana liczby takiego leczenia wynosiła 1. W obu analizowanych grupach najczęściej stosowano wenetoklaks, odpowiednio 15,1% i 13,1% pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawia kolejna tabela.

Tabela 15. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu *ELEVATE-RR*

Parametr [^]	AKA (N = 258)	IBR (N = 252)
Mediana liczby kolejnych terapii (zakres)	1 (1-6)	1 (1-7)
1	35 (13,6%)	33 (13,1%)
2	18 (7,0%)	11 (4,4%)
3	4 (1,6%)	4 (1,6%)
≥ 4	3 (1,2%)	8 (3,2%)
Wenetoklaks	39 (15,1%)	33 (13,1%)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	23 (8,9%)	24 (9,5%)
Ibrutynib	12 (4,7%)	16 (6,3%)
Leki alkilujące inne niż bendamustyna	4 (1,6%)	13 (5,2%)
Inne BTKi	4 (1,6%)	2 (0,8%)
Steroidy	4 (1,6%)	7 (2,8%)
Akalabrutynib	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Inhibitory PI3K w monoterapii i w skojarzeniu	3 (1,2%)	6 (2,4%)
Chemioterapia [^]	2 (0,8%)	8 (3,2%)
Przeszczepienie komórek macierzystych	2 (0,8%)	2 (0,8%)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Parametr [^]	AKA (N = 258)	IBR (N = 252)
Alemtuzumab	1 (0,4%)	0 (0%)
Bendamustyna	1 (0,4%)	6 (2,4%)
Analogi puryn	1 (0,4%)	3 (1,2%)
Przeciwciała eksperymentalne	0 (0%)	3 (1,2%)
Chemioterapia oparta na platynie	0 (0%)	1 (0,4%)
Inne ^{^^}	5 (1,9%)	3 (1,2%)

[^] w tym chorzy leczeni doksorubicyną, bleomycyną i barwinkiem/alkaloidami;

^{^^} eksperymentalne terapie ogólnoustrojowe (n = 3), inhibitor ATR (n = 1) i inhibitor kinazy AXL (n = 1) w grupie AKA oraz inhibitor ATR (n = 1), eksperymentalną terapię ogólnoustrojową (n = 1) oraz TGR1202 + ublituksymab i komórki CAR-T (n = 1) w grupie IBR.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *ELEVATE-RR* głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC. Dodatkowe punkty końcowe, analizowane w kolejności hierarchicznej (tzn. oceniane kolejno po wykazaniu nie mniejszej skuteczności akalabrutynibu względem ibrutynibu w zakresie PFS) to: częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, częstość występowania zakażeń ≥ 3 stopnia nasilenia wymagających leczenia, częstość występowania transformacji Richtera oraz przeżycie całkowite (OS) – trzy pierwsze z nich opisano w ramach analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo, autorzy przedstawili również ocenę odpowiedzi na leczenie, przeżycia bez zdarzenia oraz czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

W poniższych rozdziałach podano informacje z okresu obserwacji o medianie 40,9 miesiący (zakres: 0,0-59,1) (data odcięcia danych 15 września 2020 r.).

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analizę końcową przeżycia wolnego od progresji choroby, które zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w badaniu *ELEVATE-RR* planowano wykonać po wystąpieniu około 250 zdarzeń progresji. W ocenie PFS zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. ≥ 4). W badaniu starano się ocenić nie mniejszą skuteczność akalabrutynibu względem ibrutynibu (podejście *non-inferiority*) – za granicę nie mniejszej skuteczności przyjęto wartość górnego 95% przedziału ufności dla hazardu względnego w teście dwustronnym $< 1,429$.

Analizę punktu końcowego PFS w ocenie niezależnej komisji wykonano dla grup AKA vs IBR w populacji ogólnej badania. Zaprezentowano też informacje dla podgrup będących docelową populacją dla analizy, a więc chorych bez delecji 17p lub bez mutacji *TP53*. Dane te, dodatkowo z oceną badaczy, zebrano w tabeli poniżej. W ramach oceny PFS przez IRC lub badaczy chorych cenzorowano z uwagi na zgon, progresję, przerwanie leczenia, w tym rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej i utratę z obserwacji lub przerwanie udziału w badaniu.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA			IBR			HR (95% CI); p
	N	n (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Ocena niezależnej komisji							
Populacja ogólna							
PFS	268	143 (53,4%)	38,4 (95% CI: 33,0; 38,6)	265	136 (51,3%)	38,4 (95% CI: 33,0; 41,6)	1,00 (95% CI: 0,79; 1,27)
Brak delekcji 17p							
PFS	144	67 (46,5%*)	bd.	144	64 (44,4%*)	bd.	1,00 (95% CI: 0,71; 1,41)
Brak mutacji TP53							
PFS	167	79 (47,3%*)	bd.	153	63 (41,2%*)	bd.	1,11 (95% CI: 0,80; 1,55)
Ocena badaczy							
Populacja ogólna							
PFS	268	114 (42,5%)	46,9 (42,4; no.)	265	114 (43,0%)	44,1 (41,5; no.)	0,90 (0,69; 1,16)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej w ocenie niezależnej komisji w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 38,6), natomiast w grupie IBR – 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 41,6). Wykazano spełnienie kryterium *non-inferiority* w zakresie opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu dla monoterapii akalabrutynibem w odniesieniu do terapii ibrutynibem, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27). Podobnie wyniki odnotowano w analizie badaczy, HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16), choć mediany PFS były nieco dłuższe, 46,9 miesiąca w grupie AKA i 44,1 miesiąca w grupie IBR.

Dla podgrupy chorych bez delekcji 17p HR wyniósł 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41), a dla podgrupy chorych bez mutacji TP53 HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). W przypadku tych podgrup wyniki także spełniały kryterium *non-inferiority*.

5.4.1.1 PFS – analiza w podgrupach

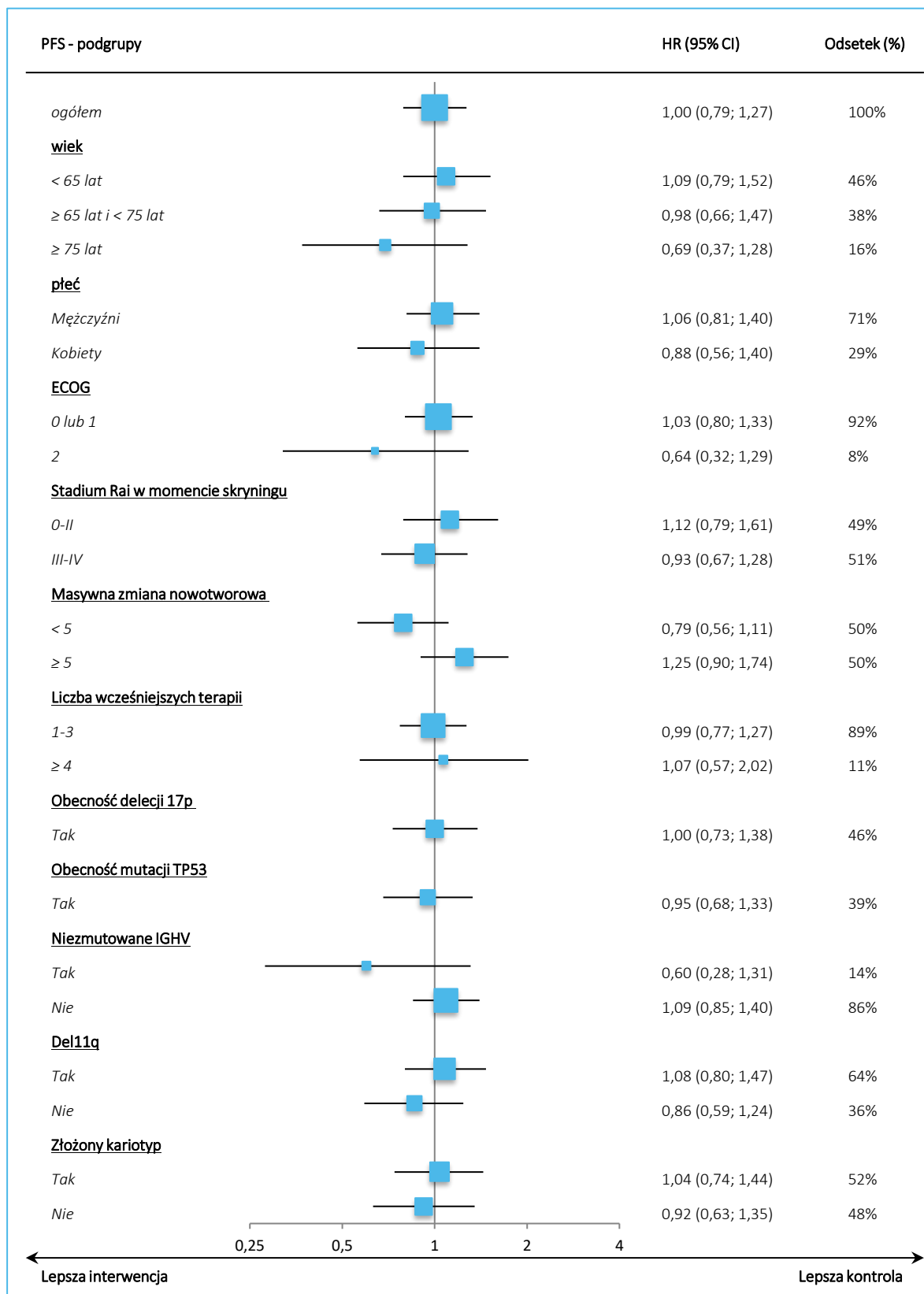
W badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono także inne analizy w podgrupach dla oceny PFS niż te wymienione we wcześniejszym rozdziale – zamieszczono je w poniższej tabeli i na kolejnym wykresie. W większości podgrup odnotowano podobne wyniki jak w populacji ogólnej, które wskazywały na zbliżoną

redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do chorych otrzymujących IBR.

Tabela 17. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)
	AKA	IBR	
Ogółem	143/268	136/265	1,00 (0,79; 1,27)
Wiek	< 65 lat	77/124	1,09 (0,79; 1,52)
	≥ 65 i < 75 lat	46/100	0,98 (0,66; 1,47)
	≥ 75 lat	20/44	0,69 (0,37; 1,28)
Płeć	Mężczyźni	105/185	1,06 (0,81; 1,40)
	Kobiety	38/83	0,8 (0,56; 1,40)
Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG	0 lub 1	128/248	1,03 (0,80; 1,33)
	2	15/20	0,64 (0,32; 1,29)
Masywna zmiana nowotworowa [cm]	< 5	66/138	0,79 (0,56; 1,11)
	≥ 5	77/128	1,25 (0,90; 1,74)
Liczba wcześniejszych terapii	1-3	122/239	0,99 (0,77; 1,27)
	≥ 4	21/29	1,07 (0,57; 2,02)
Obecność delecji 17p	Tak	76/124	1,00 (0,73; 1,38)
Obecność mutacji <i>TP53</i>	Tak	64/100	0,95 (0,68; 1,33)
	Nie	13/44	0,60 (0,28; 1,31)
Niezmutowane <i>IGHV</i>	Tak	13/44	0,60 (0,28; 1,31)
	Nie	130/220	1,09 (0,85; 1,40)
Del11q	Tak	85/167	1,08 (0,80; 1,47)
	Nie	58/100	0,86 (0,59; 1,24)
Złożony kariotyp	Tak	74/124	1,04 (0,74; 1,44)
	Nie	52/116	0,92 (0,63; 1,35)

Wykres 3. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie ELEVATE-RR.



5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego, czyli czasu od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wśród pacjentów z badania *ELEVATE-RR*.

Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA		IBR		HR (95% CI), p
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
OS	63/268 (23,5%)	no.	73/265 (27,5%)	no.	0,82 (95% CI: 0,59; 1,15)

W momencie daty odcięcia danych 63 (23,5%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 73 chorych (27,5%) w grupie IBR zmarło. W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

5.4.3 Przeżycie bez zdarzenia (EFS)

Kolejna tabela zawiera dane na temat analizy przeżycia bez zdarzenia (EFS, z ang. *event-free survival*). Ten punkt końcowy w badaniu *ELEVATE-RR* zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 19. Przeżycie bez zdarzenia (EFS); AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA		IBR		HR (95% CI), p
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ocena niezależnej komisji					
EFS	163/268 (60,8%)	33,2 (32,8; 38,4)	160/265 (60,4%)	33,0 (27,4; 38,3)	bd.
Ocena badaczy					
EFS	134/268 (50,0%)	44,0 (38,5; 49,1)	143/265 (54,0%)	39,2 (32,9; 44,1)	0,84 (0,66; 1,06) [^]

NO nie osiągnięto;

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Hillmen 2021*.

Zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i analizie badaczy, u podobnego odsetka chorych w momencie daty odcięcia danych stwierdzono zdarzenie w postaci pierwszej progresji choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Mediana przeżycia bez zdarzenia w obu grupach była podobna – w analizie

niezależnej komisji dla pacjentów leczonych AKA wynosiła 33,2 miesiąca, a wśród chorych otrzymujących IBR 33,0 miesiąca, a w ocenie badaczy odpowiednio 44,0 vs 39,2 miesiąca.

5.4.4 Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)

W następnej tabeli przedstawiono informacje na temat czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT, z ang. *time to next treatment*) w ocenie badaczy. Jego mediana była zbliżona między analizowanymi terapiami – wynosiła 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR. W publikacji podano także, że w 36 miesiącu 72,2% (95% CI: 66,2%; 77,4%) chorych z grupy AKA i 60,7% (95% CI: 54,3%; 66,4%) z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 20. Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA		IBR		HR (95% CI), p
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Ocena badaczy					
TTNT	108/268 (40,3%)	47,1 (44,9; no.)	115/265 (43,4%)	51,7 (41,1; no.)	bd.

5.4.5 Ocena odpowiedzi na leczenie

W badaniu *ELEVATE-RR* przeprowadzono także ocenę odpowiedzi na leczenie. Częstość uzyskiwania przez chorych jej poszczególnych rodzajów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA (N = 268)	IBR (N = 265)	RB (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
Ocena niezależnej komisji				
ORR	217 (81,0%; 95% CI: 75,8%; 85,2%)	204 (77,0%; 95% CI: 71,5%; 81,6%)	1,05 (0,96; 1,15) p = 0,2593	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2580
Odpowiedź całkowita	5* (1,9%)	8* (3,0%)	0,62 (0,20; 1,86) p = 0,3930	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3885
Całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną	0* (0,0%)	0* (0,0%)	-	-
Częściowa odpowiedź	210* (78,4%)	193* (72,8%)	1,08 (0,98; 1,19) p = 0,1384	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1367
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi	2* (0,7%)	3* (1,1%)	0,66 (0,11; 3,91) p = 0,6465	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6444
Częściowa odpowiedź z limfocytozą	6* (2,2%)	8* (3,0%)	0,74 (0,26; 2,11) p = 0,5749	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5736

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Punkt końcowy	AKA (N = 268)	IBR (N = 265)	RB (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
Choroba stabilna	29* (10,8%)	27* (10,2%)	1,06 (0,65; 1,74) p = 0,8119	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8118
Progresja choroby	2* (0,7%)	6* (2,3%)	RR = 0,33 (0,07; 1,62) p = 0,1716	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1499
Nieznana	14* (5,2%)	20* (7,5%)	-	-
Ocena badaczy				
ORR	232* (86,6%; 95% CI: 82,0%; 90,1%)	212* (80,0%; 95% CI: 74,8%; 84,4%)	1,08 (1,00; 1,17) p = 0,0432	0,07 (0,00; 0,13) NNT = 16 (8; 395) p = 0,0415
Odpowiedź całkowita	25* (9,3%)	26* (9,8%)	0,95 (0,56; 1,60) p = 0,8497	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,8497
Całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną	2* (0,7%)	0* (0,0%)	4,94 (0,24; 102,50) p = 0,3015	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2454
Częściowa odpowiedź	205* (76,5%)	186* (70,2%)	1,09 (0,98; 1,21) p = 0,1010	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0990
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi	0* (0,0%)	0* (0,0%)	-	-
Częściowa odpowiedź z limfocytozą	16* (6,0%)	25* (9,4%)	0,63 (0,35; 1,16) p = 0,1377	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1331
Choroba stabilna	4* (1,5%)	9* (3,4%)	0,44 (0,14; 1,41) p = 0,1668	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1544
Progresja choroby	3* (1,1%)	4* (1,5%)	RR = 0,74 (0,17; 3,28) p = 0,6936	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,6927
Nieznana	13* (4,9%)	15* (5,7%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach oceny niezależnej komisji ORR stwierdzono u 81,0% pacjentów z grupy akalabrutynibu w porównaniu do 77,0% chorych leczonych ibrytunibem. W ramach analizy przeprowadzonej przez badaczy odsetki te wyniosły odpowiednio 86,6% vs 80,0%. Tylko w drugim przypadku różnice między grupami były znamienne, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), p = 0,0432, NNT = 16 (95% CI: 8; 395). Częstość pozostałych rodzajów odpowiedzi na leczenie nie różniła się istotnie między wyróżnionymi interwencjami zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy.

5.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Byrd 2021* oraz doniesieniach konferencyjnych do badania *ELEVATE-RR* przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do jego zakończenia, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, kardiologicznych AEs, AEs o znaczeniu klinicznym oraz oddzielnie dla pojedynczych AEs. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)

Dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych w badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Ogółem	260 (97,7%)	256 (97,3%)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,7631	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7631
Ciężkie AEs	143 (53,8%)	154 (58,6%)	0,92 (0,79; 1,07) p = 0,2669	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2658
AEs prowadzące do zgonu ¹	17 (6,4%)	25 (9,5%)	0,67 (0,37; 1,22) p = 0,1888	-0,03 (-0,08; 0,01) p = 0,1849
≥ 3 stopień nasilenia				
Ogółem	183 (68,8%)	197 (74,9%)	0,93 (0,83; 1,03) p = 0,1577	-0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1561
Ciężkie AEs	126 (47,4%)	138 (52,5%)	0,90 (0,76; 1,07) p = 0,2412	-0,05 (-0,14; 0,03) p = 0,2399

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w tym zgony w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki; nie uwzględnia zgonów po rozpoczęciu kolejnego leczenia przeciwnowotworowego.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek AEs ogółem, zarówno o dowolnym stopniu nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami AKA a IBR.

Podczas terapii AKA odnotowano AEs prowadzące do zgonu u 6,4% chorych w porównaniu do 9,5% chorych z grupy IBR, jednak odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, RR = 0,67 (95% CI: 0,37; 1,22), p = 0,1888.

5.5.2 AEs prowadzące do przerwania leczenia

Informacje na temat AEs prowadzących do przerwania leczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 23. AEs prowadzące do przerwania leczenia; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/266 (%)	IBR, n/263 (%)	AKA vs IBR RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
AEs prowadzące do przerwania leczenia	39 (14,7%)	56 (21,3%)	0,69 (0,47; 1,00) p = 0,0490	-0,07 (-0,13; 0,00) NNT = 16 (8; 924) p = 0,0463
≥ 3 stopień nasilenia				
AEs prowadzące do przerwania leczenia	36 (13,5%)	36 (13,7%)	0,99 (0,64; 1,52) p = 0,9587	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9587

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

5.5.3 Poszczególne AEs

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych odnaleziono w publikacji *Byrd 2021*. Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia. Informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Biegunka [^]	92/266 (34,6%)	121/263 (46,0%)	0,75 (0,61; 0,93) p = 0,0080	-0,11 (-0,20; -0,03) NNH = 9 (6; 33) p = 0,0070
Ból głowy [^]	92/266 (34,6%)	53/263 (20,2%)	1,72 (1,28; 2,30) p = 0,0003	0,14 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0002

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kaszel [^]	77/266 (28,9%)	56/263 (21,3%)	1,36 (1,01; 1,83) p = 0,0441	0,08 (0,00; 0,15) NNH = 14 (7; 341) p = 0,0415
Zakażenia górnych dróg oddechowych	71/266 (26,7%)	65/263 (24,7%)	1,08 (0,81; 1,44) p = 0,6031	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6028
Gorączka	62/266 (23,3%)	50/263 (19,0%)	1,23 (0,88; 1,71) p = 0,2280	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2256
Niedokrwistość	58/266 (21,8%)	49/263 (18,6%)	1,17 (0,83; 1,64) p = 0,3645	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3631
Neutropenia	56/266 (21,1%)	65/263 (24,7%)	0,85 (0,62; 1,17) p = 0,3169	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,3157
Zmęczenie	54/266 (20,3%)	44/263 (16,7%)	1,21 (0,85; 1,74) p = 0,2919	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2898
Ból stawów [^]	42/266 (15,8%)	60/263 (22,8%)	0,69 (0,49; 0,99) p = 0,0425	-0,07 (-0,14; 0,00) NNH = 15 (8; 311) p = 0,0400
Nadciśnienie tętnicze [^]	23/266 (8,6%)	60/263 (22,8%)	0,38 (0,24; 0,59) p < 0,0001	-0,14 (-0,20; -0,08) NNH = 8 (5; 13) p < 0,0001
Nudności	47/266 (17,7%)	49/263 (18,6%)	0,95 (0,66; 1,36) p = 0,7741	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7741
Zapalenie płuc (pneumonia)	47/266 (17,7%)	43/263 (16,3%)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,6865	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6863
Trombocytopenia	40/266 (15,0%)	35/263 (13,3%)	1,13 (0,74; 1,72) p = 0,5689	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5683
Duszność	37/266 (13,9%)	23/263 (8,7%)	1,59 (0,97; 2,60) p = 0,0643	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0599
Zapalenie oskrzeli	34/266 (12,8%)	23/263 (8,7%)	1,46 (0,89; 2,41) p = 0,1376	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1332
Zaparcia	31/266 (11,7%)	37/263 (14,1%)	0,83 (0,53; 1,29) p = 0,4078	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4067
Urazy [^]	31/266 (11,7%)	48/263 (18,3%)	0,64 (0,42; 0,97) p = 0,0355	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 16 (8; 185) p = 0,0327
Zapalenie nosa i gardła	29/266 (10,9%)	27/263 (10,3%)	1,06 (0,65; 1,74) p = 0,8121	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8120
Zawroty głowy	28/266 (10,5%)	26/263 (9,9%)	1,06 (0,64; 1,77) p = 0,8079	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8078
Wymioty	28/266 (10,5%)	36/263 (13,7%)	0,77 (0,48; 1,22) p = 0,2667	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2646
Obrzęk obwodowy	26/266 (9,8%)	38/263 (14,4%)	0,68 (0,42; 1,08) p = 0,1023	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,0987

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	26/266 (9,8%)	33/263 (12,5%)	0,78 (0,48; 1,27) p = 0,3127	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3109
Bóle mięśni	25/266 (9,4%)	27/263 (10,3%)	0,92 (0,55; 1,53) p = 0,7376	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7375
Migotanie przedsionków [^]	24/266 (9,0%)	41/263 (15,6%)	0,58 (0,36; 0,93) p = 0,0238	-0,07 (-0,12; -0,01) NNH = 16 (9; 101) p = 0,0210
Zakażenia dróg moczowych [^]	22/266 (8,3%)	36/263 (13,7%)	0,60 (0,37; 1,00) p = 0,0493	-0,05 (-0,11; 0,00) NNH = 19 (10; 944) p = 0,0456
Bóle pleców [^]	20/266 (7,5%)	34/263 (12,9%)	0,58 (0,34; 0,98) p = 0,0432	-0,05 (-0,11; 0,00) NNH = 19 (10; 381) p = 0,0394
Krwotok z nosa	19/266 (7,1%)	28/263 (10,6%)	0,67 (0,38; 1,17) p = 0,1603	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1564
Skurcze mięśni [^]	16/266 (6,0%)	35/263 (13,3%)	0,45 (0,26; 0,80) p = 0,0060	-0,07 (-0,12; -0,02) NNH = 14 (9; 44) p = 0,0043
Zaburzenia trawienia (dyspepsja) [^]	10/266 (3,8%)	32/263 (12,2%)	0,31 (0,16; 0,62) p = 0,0008	-0,08 (-0,13; -0,04) NNH = 12 (8; 27) p = 0,0003
≥ 3 stopień nasilenia				
Biegunka [^]	3/266 (1,1%)	13/263 (4,9%)	0,23 (0,07; 0,79) p = 0,0199	-0,04 (-0,07; -0,01) NNH = 27 (15; 111) p = 0,0102
Ból głowy [^]	4/266 (1,5%)	0/263 (0,0%)	8,90 (0,48; 164,47) p = 0,1419	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0707
Kaszel	2/266 (0,8%)	1/263 (0,4%)	1,98 (0,18; 21,68) p = 0,5768	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5684
Zakażenia górnych dróg oddechowych	5/266 (1,9%)	1/263 (0,4%)	4,94 (0,58; 42,03) p = 0,1433	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1013
Gorączka	8/266 (3,0%)	2/263 (0,8%)	3,95 (0,85; 18,45) p = 0,0802	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0561
Niedokrwistość	31/266 (11,7%)	34/263 (12,9%)	0,90 (0,57; 1,42) p = 0,6557	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6555
Neutropenia	52/266 (19,5%)	60/263 (22,8%)	0,86 (0,62; 1,19) p = 0,3589	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3579
Zmęczenie [^]	9/266 (3,4%)	0/263 (0,0%)	18,79 (1,10; 321,13) p = 0,0429	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 30 (18; 91) p = 0,0037
Ból stawów	0/266 (0,0%)	2/263 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze [^]	11/266 (4,1%)	23/263 (8,7%)	0,47 (0,24; 0,95) p = 0,0355	-0,05 (-0,09; 0,00) NNH = 22 (12; 227) p = 0,0302
Nudności	0/266 (0,0%)	1/263 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
Zapalenie płuc (pneumonia)	28/266 (10,5%)	23/263 (8,7%)	1,20 (0,71; 2,03) p = 0,4886	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4873
Trombocytopenia	26/266 (9,8%)	18/263 (6,8%)	1,43 (0,80; 2,54) p = 0,2255	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2213
Duszność	6/266 (2,3%)	1/263 (0,4%)	5,93 (0,72; 48,94) p = 0,0982	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0573
Zapalenie oskrzeli	3/266 (1,1%)	2/263 (0,8%)	1,48 (0,25; 8,80) p = 0,6645	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6620
Zaparcia	0/266 (0,0%)	2/263 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436
Urazy	0/266 (0,0%)	1/263 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
Zapalenie nosa i gardła	0/266 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Zawroty głowy	0/266 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Wymioty	1/266 (0,4%)	3/263 (1,1%)	0,33 (0,03; 3,15) p = 0,3351	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3109
Obrzęk obwodowy	0/266 (0,0%)	1/263 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,05) p = 0,4961	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4755
Wysypka	2/266 (0,8%)	0/263 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,49) p = 0,3015	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2454
Bóle mięśni	2/266 (0,8%)	1/263 (0,4%)	1,98 (0,18; 21,68) p = 0,5768	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5684
Migotanie przedsionków	12/266 (4,5%)	9/263 (3,4%)	1,32 (0,56; 3,08) p = 0,5227	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5207
Zakażenia dróg moczowych	3/266 (1,1%)	6/263 (2,3%)	0,49 (0,12; 1,96) p = 0,3154	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3054
Bóle pleców [^]	0/266 (0,0%)	2/263 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436
Krwotok z nosa	1/266 (0,4%)	1/263 (0,4%)	0,99 (0,06; 15,72) p = 0,9936	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9936
Skurcze mięśni	0/266 (0,0%)	2/263 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436
Zaburzenia trawienia (dyspepsja)	0/266 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w publikacji podano, że różnic między grupami były istotne (p < 0,05).

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Biorąc pod uwagę AEs o dowolnym stopniu nasilenia podczas terapii AKA w odniesieniu do IBR istotnie rzadziej występowały biegunka (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], NNT = 9 [95% CI: 6; 33], p = 0,0080), ból stawów (RR = 0,69 [95% CI: 0,49; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 311], p = 0,0425), urazy (RR = 0,64 [95% CI: 0,42; 0,97], NNT = 16 [95% CI: 8; 185], p = 0,0355) oraz zdarzenia kardiologiczne – nadciśnienie tętnicze (RR = 0,38 [95% CI: 0,24; 0,59], NNT = 8 [95% CI: 5; 13], p < 0,0001) i migotanie przedsionków (RR = 0,58 [95% CI: 0,36; 0,93], NNT = 16 [95% CI: 9; 101], p = 0,0238). W dalszej kolejności, istotnie rzadziej po stronie AKA obserwowano zakażenia dróg moczowych, bóle pleców, skurcze mięśni oraz zaburzenia trawienia. Z kolei istotnie wyższe ryzyko wystąpienia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR stwierdzono dla bólu głowy, RR = 1,72 (95% CI: 1,28; 2,30), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0003, i kaszlu, RR = 1,36 (95% CI: 1,01; 1,83), NNH = 14 (95% CI: 7; 341), p = 0,0441.

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

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 5 stopnia odnotowano u 1,9% pacjentów z grupy AKA i 1,5% z grupy IBR (odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne, p = 0,7502). Wśród odnotowanych AEs o nasileniu ≥ 5 stopnia wskazywano: w grupie AKA gorączkę (n=1) i zapalenie płuc (n=4), a w grupie IBR infekcje górnych dróg oddechowych (n=1) i zapalenie płuc (n=3).

5.5.3.1 Szczegółowa ocena migotania/trzepotania przedsionków

W analizowanej próbie zaprezentowano także szczegółową ocenę migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia. Przedstawiono w niej również dane dotyczące częstości tego zdarzenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie oraz częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków prowadzącego do przerwania leczenia. Opublikowane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków; AKA vs IBR; badanie ELEVATE-RR.

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Migotanie/trzepotanie przedsionków	O dowolnym stopniu nasilenia			
	25/266 (9,4%)	42/263 (16,0%)	0,59 (0,37; 0,94) p = 0,0254	-0,07 (-0,12;-0,01) NNT = 16 (9; 109) p = 0,0226
	O dowolnym stopniu nasilenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie			
	15/243 (6,2%)	37/249 (14,9%)	0,42 (0,23; 0,74) p = 0,0027	-0,09 (-0,14;-0,03) NNT = 12 (8; 31) p = 0,0015
	O dowolnym stopniu nasilenia prowadzące do przerwania leczenia			
	0/266 (0,0%)	7/263 (16,7%)	0,07 (0,00; 1,15) p = 0,0622	-0,03 (-0,05;-0,01) p = 0,0117

Oceniane zdarzenie wystąpiło u 9,4% chorych z grupy AKA i 16,0% chorych z grupy IBR, odpowiednio 0,366 zdarzeń/100 osobomiesięcy vs 0,721 zdarzeń/100 osobomiesięcy.

Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia była istotnie statystycznie niższa w trakcie AKA vs IBR, -6,6% (95% CI: -12,2; -0,9), p = 0,02. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znamienne niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,59 (95% CI: 0,37; 0,94), NNT = 16 (95% CI: 9; 109), p = 0,0254.

Podobnie, ryzyko wystąpienia migotania/trzepotania przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie było znamienne niższe w trakcie terapii akalabrutynibem w porównaniu do ibrutynibu RR = 0,42 (95% CI: 0,23; 0,74), NNT = 12 (95% CI: 8; 31), p = 0,0027.

W grupie AKA nie odnotowano przypadków migotania/trzepotania przedsionków prowadzącego do przerwania leczenia, podczas gdy terapia IBR wiązała się z wystąpieniem tego zdarzenia u 16,7% pacjentów. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były znamienne.

5.5.4 Kardiologiczne AEs

Szczegółowe informacje odnośnie ryzyka wystąpienia kardiologicznych zdarzeń niepożądanych odnaleziono w suplemencie do publikacji *Byrd 2021*. Z uwagi na bardzo szczegółowy raport odnośnie

poszczególnych zdarzeń kardiologicznych, w podsumowaniu w tabeli poniżej przedstawiono ogólnie ryzyko wystąpienia zdarzeń w danej kategorii kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 26. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Jakiegokolwiek kardiologiczne AEs	64/266 (24,1%)	79/263 (30,0%)	0,80 (0,60; 1,06) p = 0,1232	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1210
Arytmie sercowe	44/266 (16,5%)	60/263 (22,8%)	0,73 (0,51; 1,03) p = 0,0716	-0,06 (-0,13; 0,00) p = 0,0689
Zaburzenia kardiologiczne i objawy inaczej nie sprecyzowane	10/266 (3,8%)	14/263 (5,3%)	0,71 (0,32; 1,56) p = 0,3902	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3876
Zaburzenia naczyń wieńcowych	9/266 (3,4%)	10/263 (3,8%)	0,89 (0,37; 2,15) p = 0,7959	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7958
Niewydolności serca	6/266 (2,3%)	9/263 (3,4%)	0,66 (0,24; 1,83) p = 0,4227	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4193
Zaburzenia związane z osierdziem	3/266 (1,1%)	3/263 (1,1%)	0,99 (0,20; 4,85) p = 0,9889	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9889
Zaburzenia zastawek serca	1/266 (0,4%)	5/263 (1,9%)	0,20 (0,02; 1,68) p = 0,1377	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0980
Zaburzenia czynności mięśnia sercowego	4/266 (1,5%)	4/263 (1,5%)	0,99 (0,25; 3,91) p = 0,9871	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9871
≥ 3 stopień nasilenia				
Jakiegokolwiek kardiologiczne AEs	23/266 (8,6%)	25/263 (9,5%)	0,91 (0,53; 1,56) p = 0,7310	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7309
Arytmie sercowe	14/266 (5,3%)	16/263 (6,1%)	0,87 (0,43; 1,74) p = 0,6836	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6834
Zaburzenia kardiologiczne i objawy inaczej nie sprecyzowane	0/266 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-
Zaburzenia naczyń wieńcowych	5/266 (1,9%)	5/263 (1,9%)	0,99 (0,29; 3,38) p = 0,9856	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9856
Niewydolności serca	5/266 (1,9%)	8/263 (3,0%)	0,62 (0,20; 1,86) p = 0,3929	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3883
Zaburzenia związane z osierdziem	2/266 (0,8%)	2/263 (0,8%)	0,99 (0,14; 6,97) p = 0,9909	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9909
Zaburzenia zastawek serca	0/266 (0,0%)	2/263 (0,8%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2947	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2436
Zaburzenia czynności mięśnia sercowego	0/266 (0,0%)	0/263 (0,0%)	-	-

W żadnej z ocenianej kategorii kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak również w stopniu 3 lub wyższym, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia podczas terapii akalabrutynibem lub ibrutynibem. Ogólnie kardiologiczny profil bezpieczeństwa obu leków był więc zbliżony, choć w poszczególnych zdarzeniach niepożądanych obserwowano różnice (np. mniejsze ryzyko wystąpienia migotania przedsionków po stronie AKA).

5.5.5 AEs o znaczeniu klinicznym

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu *ELEVATE-RR* przedstawiono (w załączniku do publikacji *Byrd 2021*) również wyniki ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. AEs o znaczeniu klinicznym; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Krwotoki	101/266 (38,0%)	135/263 (51,3%)	0,74 (0,61; 0,90) p = 0,0023	-0,13 (-0,22; -0,05) NNH = 8 (5; 21) p = 0,0018
Poważne krwotoki ¹	12/266 (4,5%)	14/263 (5,3%)	0,85 (0,40; 1,80) p = 0,6662	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6659
Cytopenie	108/266 (40,6%)	113/263 (43,0%)	0,94 (0,77; 1,16) p = 0,5816	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5813
Hepatotoksyczność	15/266 (5,6%)	22/263 (8,4%)	0,67 (0,36; 1,27) p = 0,2227	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2189
Zakażenia	208/266 (78,2%)	214/263 (81,4%)	0,96 (0,88; 1,05) p = 0,3638	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3631
Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	7/266 (2,6%)	17/263 (6,5%)	0,41 (0,17; 0,97) p = 0,0414	-0,04 (-0,07; 0,00) NNH = 27 (14; 343) p = 0,0339
Wtórny nowotwór złośliwy	50/266 (18,8%)	36/263 (13,7%)	1,37 (0,93; 2,03) p = 0,1138	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1102
Wtórny nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry	24/266 (9,0%)	20/263 (7,6%)	1,19 (0,67; 2,09) p = 0,5555	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zespół rozpadu guza	1/266 (0,4%)	1/263 (0,4%)	0,99 (0,06; 15,72) p = 0,9936	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9936
≥ 3 stopień nasilenia				
Krwotoki	10/266 (3,8%)	12/263 (4,6%)	0,82 (0,36; 1,87) p = 0,6441	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6437

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/N (%)	IBR, n/N (%)	AKA vs IBR	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poważne krwotoki ¹	10/266 (3,8%)	12/263 (4,6%)	0,82 (0,36; 1,87) p = 0,6441	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6437
Cytopenie	78/266 (29,3%)	94/263 (35,7%)	0,82 (0,64; 1,05) p = 0,1165	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1144
Hepatotoksyczność	5/266 (1,9%)	4/263 (1,5%)	1,24 (0,34; 4,55) p = 0,7502	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7495
Zakażenia**	82/266 (30,8%)	79/263 (30,0%)	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,8437	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8437
Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc	1/266 (0,4%)	2/263 (0,8%)	0,49 (0,05; 5,42) p = 0,5642	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5566
Wtórny nowotwór złośliwy	23/266 (8,6%)	15/263 (5,7%)	1,52 (0,81; 2,84) p = 0,1939	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1887
Wtórny nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry	16/266 (6,0%)	14/263 (5,3%)	1,13 (0,56; 2,27) p = 0,7311	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7307
Zespół rozpadu guza	1/266 (0,4%)	1/263 (0,4%)	0,99 (0,06; 15,72) p = 0,9936	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9936

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu zaprezentowano również ocenę w przeliczeniu odpowiednio na N = 268 i N = 265, także w tym wypadku różnice między grupami nie były istotne, RR = 1,03 (0,79; 1,33), p = 0,8434 (obliczenia autorów raportu), p = 0,8777 (p podane przez badaczy);

1 zdefiniowane jako jakiegokolwiek zdarzenie krwotoczne, które było ciężkie (*serious*), o stopniu nasilenia ≥ 3 lub krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (dowolny stopień nasilenia).

Analizując AEs o znaczeniu klinicznym o dowolnym stopniu nasilenia podczas terapii AKA w porównaniu do IBR istotnie rzadziej występowały krwotoki (RR = 0,74 [95% CI: 0,61; 0,90], NNT = 8 [95% CI: 5; 21], p = 0,0023) oraz choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (RR = 0,41 [95% CI: 0,17; 0,97], NNT = 27 [95% CI: 14; 343], p = 0,0414). W przypadku zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub większym, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w żadnym z rozpatrywanych zdarzeń.

5.5.6 AEs – skumulowana częstość występowania

W prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Hillmen 2021a* odnaleziono również informacje na temat skumulowanej częstości występowania wybranych AEs wśród chorych z badania *ELEVATE-RR*. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej, w postaci hazardu względnego wystąpienia danego zdarzenia w grupie AKA w porównaniu do grupy IBR.

Tabela 28. AEs – skumulowana częstość występowania; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Zdarzenie niepożądane	AKA vs IBR HR (95% CI)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	0,52 (0,32; 0,86)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA vs IBR HR (95% CI)
Nadciśnienie tętnicze	0,34 (0,21; 0,54)
Krwotoki	0,63 (0,49; 0,82)
Biegunka	0,61 (0,46; 0,80)
Ból stawów	0,61 (0,37; 0,86)
Zdarzenia kardiologiczne ogółem	0,72 (0,52; 1,00)
Zakażenia ogółem	0,81 (0,67; 0,98)
Zakażenia w stopniu nasilenia 3 lub wyższym	0,94 (0,69; 1,29)

Stosowanie AKA w porównaniu do IBR wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia opisywanych zdarzeń w danym czasie – jedynie w przypadku oceny zakażeń w stopniu nasilenia 3 lub wyższym nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.7 Transformacja Richtera

W opublikowanych źródłach przedstawiono również wyniki oceny częstości występowania transformacji Richtera, które podsumowano poniżej.

Tabela 29. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IBR; badanie *ELEVATE-RR*.

Punkt końcowy	AKA	IBR	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Transformacja Richtera	10/268 (3,8%)	13/265 (4,9%)	0,76 (0,34; 1,70) p = 0,5062	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5048

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania transformacji Richtera, RR = 0,76 (95% CI: 0,34; 1,70), p = 0,5062

6 Akalabrutynib *versus* ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

Ponieważ informacje na temat zestawienia akalabrutynibu i ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową pochodzące z badania *ELEVATE-RR* nie spełniają do końca kryteriów docelowej populacji niniejszego raportu (wymagany brak delecji 17p lub brak mutacji *TP53* występował u odpowiednio około 55,0% i 60,0% pacjentów), a pozostała część populacji wykazywała obecność delecji 11q, zatem nie obejmowała pełni populacji docelowej, zdecydowano się na włączenie analiz MAIC prezentujących porównanie powyższych interwencji przynajmniej w populacji ogólnej i umożliwiających zweryfikowanie wniosków ze wspomnianej próby na podstawie wiarygodnych zestawień danych z innych badań (*ASCEND* i *RESONATE*) z zastosowaniem AKA i IBR wśród pacjentów z oporną lub nawrotową CLL. Opisano dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny oraz dokument *MAIC PBAC 2020* stanowiący część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, dostępną na stronie www.pbs.gov.au. W niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki w formie wykresów, które zaczerpnięto z tych publikacji.

6.1 Metodyka analiz MAIC

W obu wspomnianych analizach MAIC do przeprowadzenia pośredniego porównania AKA z IBR wykorzystano dane odpowiednio z badań *ASCEND* i *RESONATE*. Przeprowadzenie dopasowania powyższych grup było ograniczone dostępnością charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w tych próbach. W tabeli poniżej przedstawiono zmienne modyfikujące rokowanie i efekt leczenia, które wybrano do dopasowania – zaprezentowano informacje przed i po dopasowaniu z populacji ogólnej próby. Autorzy zaznaczyli, że w celu spełnienia kryteriów włączenia do badania *RESONATE*, do którego rekrutowano pacjentów z ECOG ≤ 1 , z grupy AKA w badaniu *ASCEND* wykluczono pacjentów z ECOG wynoszącym 2 na początku badania ($n = 19$), a dodatkowo 4 kolejnych pacjentów zostało wykluczonych z powodu brakujących danych.

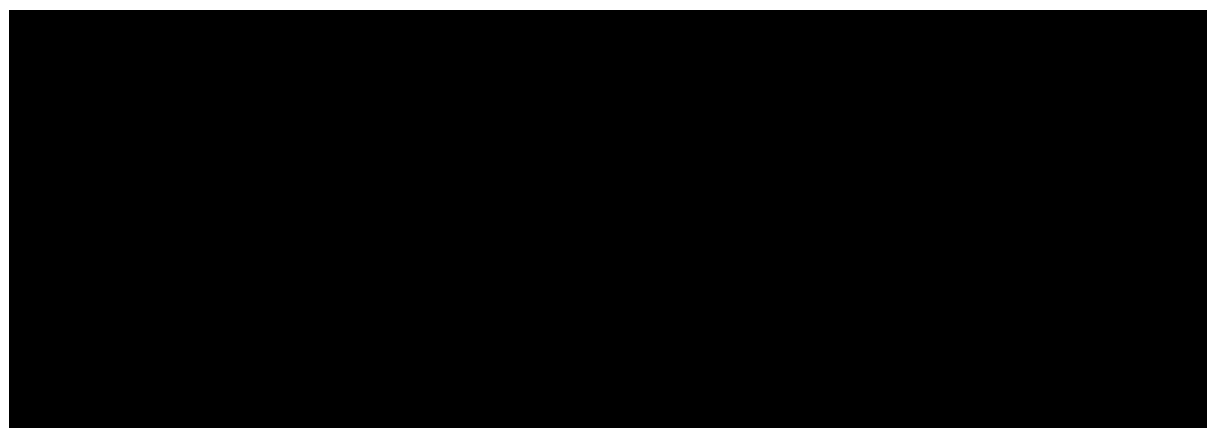
mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca w badaniu *ASCEND* i 19 miesięcy w badaniu *RESONATE*. W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby po przeprowadzeniu dopasowania grup: [REDACTED] i HR = 0,72 (95% CI: 0,33; 1,60), p = 0,42 w MAIC PBAC 2020.

Tabela 31. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.

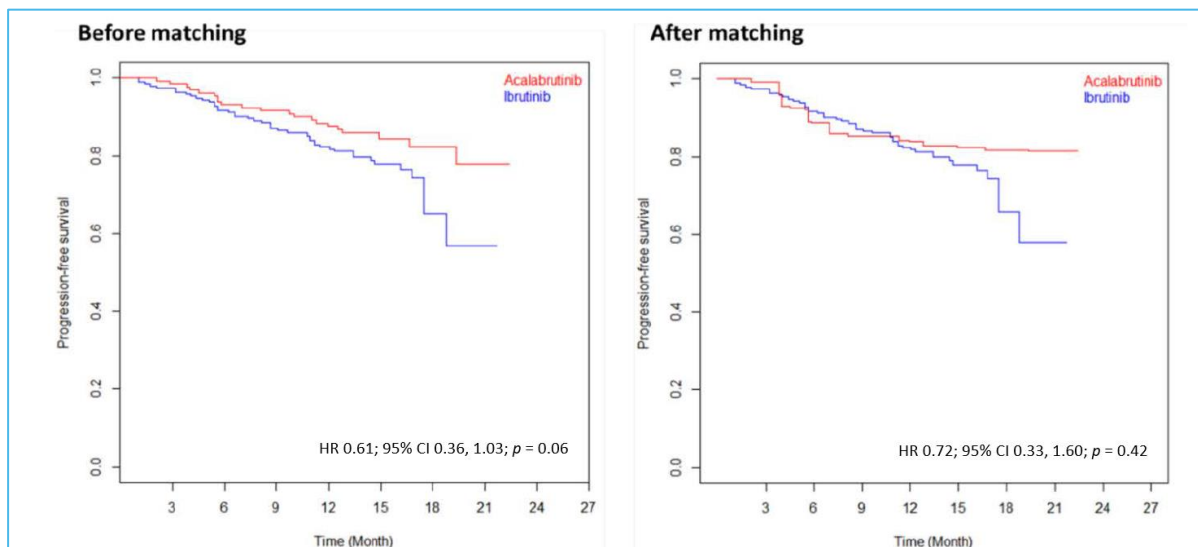
Przed dopasowaniem		Po dopasowaniu	
<i>MAIC AstraZeneca 2020; HR (95% CI), p</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>MAIC PBAC 2020; HR (95% CI), p</i>			
0,61 (0,36; 1,03)	0,06	0,72 (0,33; 1,60)	0,42

Wyniki te zaprezentowano także w formie graficznej poniżej.

Wykres 4. [REDACTED]



Wykres 5. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; MAIC PBAC 2020.



Analizy wrażliwości wykonane przez autorów *MAIC AstraZeneca 2020* po dopasowaniu, uwzględniające dodanie lub odjęcie poszczególnych zmiennych modyfikujących rokowanie i efekt leczenia, potwierdzają powyższe wnioski, wskazując, że HR dla PFS mieścił się w zakresie 1,07-1,36 i nie był istotny.

6.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Kolejna tabela prezentuje wyniki włączonych analiz MAIC porównujących AKA vs IBR odnośnie do przeżycia całkowitego. [REDACTED]

[REDACTED], a w publikacji *MAIC PBAC 2020* informacje z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca w badaniu *ASCEND* i 19 miesięcy w badaniu *RESONATE*. W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia całkowitego po przeprowadzeniu dopasowania grup: [REDACTED] i HR = 0,92 (95% CI: 0,38; 2,27), p = 0,86 w *MAIC PBAC 2020*.

Analizy wrażliwości wykonane przez autorów *MAIC AstraZeneca 2020* po dopasowaniu, uwzględniające dodanie lub odjęcie poszczególnych zmiennych modyfikujących rokowanie i efekt leczenia, potwierdzają powyższe wnioski, wskazując, że HR dla OS mieścił się w zakresie 0,98-1,63 i nie był znamieny.

6.2.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)



Tabela 33. Analiza MAIC – ORR (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; *MAIC AstraZeneca 2020*.

Przed dopasowaniem		Po dopasowaniu	
<i>MAIC AstraZeneca 2020; AKA vs IBR (%); RD (95% CI) [p.p.], p; OR (95% CI), p</i>			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.4 Ocena bezpieczeństwa



Tabela 34. Analiza MAIC – ocena bezpieczeństwa (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; *MAIC AstraZeneca 2020*.

Zdarzenie niepożądane	Przed dopasowaniem (N = 132 vs N = 195)		Po dopasowaniu (N = 43 vs N = 195)	
<i>MAIC AstraZeneca 2020; AKA vs IBR (%); RD (95% CI) [p.p.], p; OR (95% CI), p</i>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7 Akalabrutynib *versus* wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie metodą Buchera

7.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, zidentyfikowano 2 badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera umożliwiającego zestawienie akalabrutynibu stosowanego w monoterapii (AKA) z wenetoklaksem i rytuksymabem (VEN+R): *ASCEND* (publikacje *Ghia 2020* i *Ghia 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b* i *Jurczak 2021*) i *MURANO* (publikacje *Kater 2019*, *Kater 2020*, *Seymour 2018* i *Seymour 2022*).

Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego w populacji chorych z nawrotową/oporną CLL zamieszczono w tabeli poniżej. Ramiona badań, które nie zostały uwzględnione w sieci zaznaczono *kursywą*.

Tabela 35. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Nazwa	Populacja	N*	Interwencje	Komparatory
<i>ASCEND</i>	CLL, nawrotowa/oporna	310	akalabrutynib	IC: <i>(idelalizyb + rytuksymab)/ bendamustyna + rytuksymab</i>
<i>MURANO</i>	CLL, nawrotowa/oporna	389	wenetoklaks + rytuksymab	bendamustyna + rytuksymab

* całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji w badaniu;

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); w trakcie randomizacji do leczenia przypisano n = 119 (23,2%) chorych w przypadku terapii IDEL+R i n = 36 (76,8%) chorych do terapii B+R.

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

7.2 Analiza heterogeniczności

7.2.1 Metodyka

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

Tabela 36. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową /oporną CLL.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punkcja Jadad	Oszacowanie liczebności próby	Liczba ośrodków	Sponsor
ASCEND	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	102 ośrodki z 25 krajów (w tym 7 z Polski)	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)
MURANO	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	109 ośrodków z 20 krajów (w tym 6 z Polski)	Genentech i AbbVie

Oba uwzględnione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia. Badania charakteryzowały się dobrą jakością – uzyskały 3/5 punktów w skali Jadad (ocenę obniżono z powodu braku zaślepienia). W obu badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. Podobnie w obu analizowanych badaniach wykorzystano analizę statystyczną w oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie badania były sponsorowane, w całości lub częściowo, przez firmy farmaceutyczne.

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

Tabela 37. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z nawrotową /oporną CLL.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
ASCEND	<p>Randomizacja: Spośród 398 pacjentów podlegających skryningowi, randomizacji poddano 310 pacjentów do dwóch grup: AKA (n = 155) oraz do grupy otrzymującej terapię wybraną przez badacza IC (n = 155).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: W grupach AKA i IC leczenia nie otrzymało, odpowiednio, 1 (0,6%) i 2 (1,2%) chorych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 154 (99,3%*) i 153 (98,7%*) w grupach AKA i IC.</p> <p>Przerwanie leczenia: Leczenie w trakcie badania przerwało 30 (19,4%*) i 87 (56,1%*) pacjentów w grupach AKA i IC (różnice pomiędzy grupami IS¹) [przyczyny: AKA – zdarzenia niepożądane¹ (n = 17), progresja choroby (n = 10), wycofanie zgody (n = 1), inne (n = 2); IC – zdarzenia niepożądane¹ (n = 62), progresja choroby (n = 13), wycofanie zgody (n = 1), inne (n = 11)]. Dla najnowszej daty odjęcia danych leczenie zakończyli</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badania	Informacje o przeptywie pacjentów
	<p>wszyscy pacjenci z grupy AKA i 80,6% chorych z grupy IC**, w tym większości chorych z AKA zakończenie nastąpiło z uwagi na planowaną decyzję sponsora.</p> <p>Stan w momencie odcięcia danych: W dniu odcięcia danych do analizy 15 stycznia 2019 r. w grupie AKA przypisane leczenie kontynuowało 124 (80%*) pacjentów, a w grupie IC 38 (24,5%*) (różnice pomiędzy grupami IS²).</p> <p>Cross-over: U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby można było zastosować przejście (<i>cross-over</i>) na leczenie AKA. 52% pacjentów (80/155), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło monoterapię AKA.</p> <hr/> <p>Randomizacja: Spośród 489 pacjentów podlegających skryningowi, randomizacji poddano 389 pacjentów do dwóch grup, VEN+R (n = 194) i B+R (n = 195).</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: Wszyscy chorzy poddani randomizacji zostali uwzględnieni w analizie głównej skuteczności (<i>Seymour 2018</i>). Przynajmniej jedną dawkę leku w ramach ocenianego skojarzenia, VEN lub R w przypadku grupy VEN+R i B lub R w przypadku grupy B+R otrzymało odpowiednio 194 (100%*) i 188 (96,4%*) chorych – pacjenci ci zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa. W grupie VEN+R n = 7 chorych nie otrzymało R lub VEN (n = 6 odstawiło VEN podczas etapu zwiększania dawki, n = 1 HBsAg+ podczas etapu podczas etapu zwiększania dawki VEN i nie otrzymał nie otrzymało R), w grupie B+R n = 7 chorych nie otrzymało B lub R (n = 6 wycofanie zgody, n = 1 wycofanie decyzją badacza).</p> <p>Przerwanie leczenia: Przedwczesne zakończenie leczenia VEN odnotowano u 48 (24,7%*) chorych z grupy VEN+R: n = 6 podczas etapu zwiększania dawki (n = 2 zgon, n = 2 AEs, n = 2 inne powody), n = 9 podczas etapu leczenia skojarzonego (n = 1 progresja choroby, n = 6 zdarzenia niepożądane, n = 2 inne powody) oraz n = 33 podczas etapu monoterapii (n = 9 – progresja/nawrót choroby, n = 16 AEs, n = 8 inne powody) a 13 (6,7%*) przerwało leczenie R (n = 10 AEs, n = 3 inne powody)³. Dla najnowszej daty odcięcia danych kompletne leczenie VEN+R ukończyło 140 (72%*) chorych, a terapię B+R 154 (79%*) pacjentów.</p> <p>Stan w momencie odcięcia danych⁴: W momencie odcięcia danych zaplanowane leczenie ukończyło: 68 chorych z grupy VEN+R i 154 chorych z grupy B+R (<i>Seymour 2018</i>); zaplanowane leczenie w fazie leczenia skojarzonego ukończyło: 174 (90%) chorych z grupy VEN+R; 2-letnie leczenie VEN ukończyło 130 (65%) chorych z grupy VEN+R (<i>Kater 2020</i>)</p> <p>Cross-over⁵: 8,3%* (3/36), którzy byli randomizowani do grupy B+R, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło VEN+R.</p>
MURANO	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** różnice istotne statystycznie wg obliczeń autorów raportu, RR = 1,23 (95% CI: 1,14; 1,33), p < 0,0001;

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R;

1 różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, według obliczeń autorów raportu: chorzy przerywający leczenie ogółem – RR = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,49), p < 0,0001; przerwanie leczenia z powodu AEs – RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,45), p < 0,0001;

2 różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, według obliczeń autorów raportu: RR = 0,18 (95% CI: 0,04; 0,81), p = 0,0249;

3 dane za publikacją *Seymour 2018*; wg publikacji *Kater 2019* i *Kater 2020* podano, że leczenie VEN podczas etapu zwiększania dawki oraz leczenia skojarzonego 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a 3 z innych nieokreślonych powodów natomiast podczas etapu monoterapii leczenie przerwało 49 chorych (n = 21 progresja choroby, n = 20 AEs, n = 8 inne powody);

4 data odcięcia danych: *Seymour 2018*: 8 maja 2017 r. (mediana okresu obserwacji: 23,8 miesiące [zakres: 0,0-37,4]); *Kater 2019*: 8 maja 2018 r. (mediana okresu obserwacji: 36,0 miesiące);

5 na podstawie opisu przedstawionego w publikacji *Kater 2020* – *cross-over* umożliwiono aktualizacją protokołu badania obowiązującą od marca 2018 r.

W obu włączonych próbach w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, a w analizie bezpieczeństwa pacjentów, który otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (w obu próbach ponad 95% chorych). W badaniu *ASCEND* w podstawowej dacie odcięcia danych leczenie w trakcie badania przerwało 19,4% vs 56,1% pacjentów w grupach AKA i IC (różnice pomiędzy grupami istotne statystycznie, p < 0,0001), natomiast w przypadku próby *MURANO* dostępne

są dane o chorych przerywających leczenie w ramieniu VEN+R na różnych etapach badania – ogółem terapię VEN przerwało 24,7% chorych, a leczenie R 6,7%. W obu próbach najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby oraz AEs. Dla najnowszej daty odcięcia danych w próbie ASCEND leczenie zakończyli wszyscy pacjenci z grupy AKA i 80,6% chorych z grupy IC, w tym większości chorych z AKA zakończenie nastąpiło z uwagi na planowaną decyzję sponsora.

W obydwu badaniach włączonych do porównania pośredniego dla leczenia odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL w opisie randomizacji zawarto informację o stratyfikacji ze względu na określone czynniki. W obu próbach za parametr stratyfikacji przyjęto obecność delecji 17p, a w badaniu ASCEND także stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii CLL. Z kolei w próbie MURANO uwzględniono status ryzyka zdefiniowany na podstawie obecności delecji 17p i czasu do wznowy po zastosowanym leczeniu oraz region geograficzny. Czynniki stratyfikacyjne uwzględnione w poszczególnych badaniach podczas randomizacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

Badanie	aberracje chromosomowe	ECOG	liczba wcześniejszych linii terapii	status ryzyka	region geograficzny
ASCEND	+ obecność vs brak del(17p)	+ 0-1 vs 2	+ 1-3 vs ≥ 4	-	-
MURANO	+ obecność vs brak del(17p)	-	-	+ wysokie vs niskie [^]	+ [@]

[^] wysokie ryzyko: obecność del17p lub brak odpowiedzi na terapię pierwszej linii zawierającą chemioterapię lub wznowa w ciągu 12 miesięcy po chemioterapii lub w ciągu 24 miesięcy po immunochemioterapii; niskie ryzyko: wznowa po > 12 miesiącach po chemioterapii lub po > 24 miesiącach po immunochemioterapii;

[@] USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska.

W poniższej tabeli podsumowano czynniki stratyfikacyjne zastosowane w czasie randomizacji pacjentów do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 39 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z nawrotową /oporną CLL.

Badanie	Aberracje chromosomowe	ECOG	Liczba wcześniejszych linii terapii	Region geograficzny
ASCEND	+ obecność vs brak del(17p)	+ 0-1 vs 2	+ 1-3 vs ≥ 4	-

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badanie	Aberracje chromosomowe	ECOG	Liczba wcześniejszych linii terapii	Region geograficzny
<i>MURANO</i>	+ obecność vs brak del(17p)	-	-	+ ¹

1 USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska.

W próbie *MURANO* w porównaniu do badania *ASCEND* zastosowano mniejszą liczbę czynników stratyfikacyjnych. W obu próbach uwzględniono obecność u chorych aberracji chromosomowych tj. obecność vs brak del(17p). W badaniu *ASCEND* dodatkowo uwzględniano stan sprawności wg ECOG (0-1 vs 2) i liczbę wcześniej zastosowanych linii terapii (1-3 vs ≥ 4), natomiast w próbie *MURANO* stratyfikację pod względem regionu geograficznego (USA/Kanada vs Australia/Nowa Zelandia vs Europa Zachodnia vs Europa Centralna/Wschodnia vs Azja vs Ameryka Łacińska).

Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia dla badań z randomizacją: RoB2. Wyniki oceny dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, a tabele zawierające szczegóły oceny umieszczono w załączniku.

Tabela 40 Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego w opornej na leczenie lub nawrotowej CLL.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ASCEND (AKA vs IDE+R/B+R)						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
ASCEND (AKA vs B+R)						
PFS oceniany przez niezależną komisję	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
MURANO						

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

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

Ogółem badania cechowały się dość dobrą metodyką, a ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla większości punktów końcowych była niska lub średnia. Jedynie w 1 przypadku przyznano ocenę wysoką, przyczyny podano poniżej.

Wszystkie badania cechowały się poprawną metodyką randomizacji oraz alokacji pacjentów. W badaniach *ASCEND* oraz *MURANO* interwencję przydzielano przy pomocy interaktywnego zewnętrznego systemu. W próbie *ASCEND* w ramieniu komparatora o przydzieleniu do interwencji zawierającej rytuksymab z idelalizybem lub bendamustyną decydował badacz, przez co nie był to proces w pełni losowy. Dodatkowo dla tych podgrup nie opisano charakterystyki chorych, przez co nie można w pełni ocenić, czy grupy były podobne do ramienia akalabrutynibu (zwłaszcza grupa B+R, która była znacznie mniej liczna niż IDE+R). Zgodnie z algorytmem proponowanym przez autorów narzędzia RoB2 ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji dla porównania AKA vs B+R oceniono na średnie.

W ocenianych badaniach pomimo braku zaślepienia nie odnotowano znacznych odstępstw od zaplanowanych interwencji. Opisywano jedynie pojedyncze przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanego leczenia u pacjentów, a analizy w odniesieniu do opisanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. Utrata chorych w trakcie wszystkich ocenianych badań była niewielka i podobna w wyróżnionych grupach, przez co prawdopodobnie nie wpływała na uzyskane wyniki. Z tych powodów ryzyko błędu wynikające z odstępstw od zaplanowanych interwencji oraz brakujących danych oceniono na niskie we wszystkich badaniach.

W badaniach *ASCEND* i *MURANO* ocenę progresji choroby i odpowiedzi klinicznej prowadzono na podstawie kryteriów iwCLL. W przypadku ocen prowadzonych przez niezależną zaślepioną komisję ryzyko błędu wynikające z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie. W przypadku pomiaru

prowadzonego przez badaczy ocenę ryzyka obniżono na średnią, jeśli wyniki były podobne do tych uzyskanych przez niezależną komisję (PFS w badaniu *ASCEND*, PFS i ORR w badaniu *MURANO*), lub na wysoką, jeśli wyniki różniły się od tych uzyskanych przez niezależnych członków komisji (ORR w badaniu *ASCEND*).

W przypadku badań *ASCEND* i *MURANO* zastosowane metody analizy były zgodne z tymi uwzględnionymi w protokołach badań, przez co ryzyko błędu systematycznego wynikającego z selekcji wyników oceniono na niskie.

Opisana powyżej ocena odnosi się do wyników analiz głównych poszczególnych badań. Porównanie pośrednie dla punktu końcowego PFS przeprowadzono także w podgrupie chorych bez delecją 17p i/lub mutacji *TP53*, dla której ocena ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych domenach może być inna. Należy jednak przy tym zwrócić uwagę na stosunkowo dużą liczebność tej podgrupy w odniesieniu do populacji ogólnej włączonych badań. W badaniu *ASCEND* pacjenci bez del17p i bez mutacji *TP53* stanowili odpowiednio 83% i 76% biorących udział w próbie. W badaniu *MURANO* odsetki te wynosiły odpowiednio 86% i 74%. Natomiast odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* w próbie *ASCEND* wynosił 72%, a w badaniu *MURANO* 88%. Duża liczebność podgrup docelowych poszukiwanych w niniejszym raporcie wpływa pozytywnie na efektywność procesu randomizacji w odniesieniu do balansowania charakterystyki chorych między grupami, choć co prawda dla wymienionych podgrup nie podano oddzielnie charakterystyki pacjentów, przez co niemożliwa jest ocena faktycznej skuteczności randomizacji. Należy też podkreślić, że obecność del17p była uwzględniana jako parametr stratyfikacji we wszystkich 3 włączonych badaniach, co może częściowo niwelować ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu przydziału chorych do grup. Należy jednak uznać, że dla podgrupy pacjentów z mut. *TP53*, a także z del17p ryzyko błędu mogłoby być wyższe niż w analizie pełnej populacji, choć wymienione czynniki (stratyfikacja del17p we wszystkich badaniach) to ryzyko obniżają. Ogółem utrata chorych z obserwacji była jednak niewielka i brak jest podstaw by podejrzewać, że dotyczyła głównie pacjentów z opisywanych podgrup, stąd ocena ryzyka błędu wynikającego z brakujących wyników nie zostałaby obniżona. Ryzyko nie zostałoby także uznane za wyższe w przypadku domeny oceniającej wpływ odstępstw od zaplanowanych interwencji ze względu na bardzo nieliczną podgrupę pacjentów, u których nie udało się wdrożyć zaplanowanych interwencji. W domenie narzędzia odnoszącej się do pomiaru punktu końcowego oraz selekcji prezentowanych wyników ocena byłaby identyczna z tą dla analizy głównej.

7.2.2 Populacja

7.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Ogółem, w badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2 w próbie *ASCEND* i ECOG 0-1 w próbie *MURANO*). W żadnym z badań nie wymagano określonego predyktora genetycznego. W każdej z prób wymagano, aby u chorych stosowano wcześniejsze leczenie. W próbie *ASCEND* konieczne było wykazanie leczenia ≥ 1 terapią ogólnoustrojową na CLL. Określono ponadto, iż stosowane wcześniej leczenie nie mogło obejmować zastosowania sterydów w monoterapii lub radioterapii miejscowej; dopuszczalne były natomiast leki anti-CD20 w monoterapii, o ile zastosowano ≥ 2 dawek. Do badania *MURANO* włączano pacjentów stosujących uprzednio 1-3 linie terapii CLL, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie ze współczesnymi wytycznymi. W przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab. Pacjentów leczonych wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące.

W badaniach kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BCL-2 (do których należy wenetoklaks) (*ASCEND*) lub wenetoklaksu (*MURANO*).

Kryteria wykluczenia z analizowanych badań były na ogół zbliżone i obejmowały m.in. rozpoznanie, aktualne lub w przeszłości, agresywnych nowotworów z komórek B (w tym zespół Richtera); obecność niekontrolowanych, jawnych klinicznie cytopenii autoimmunologicznych; obecność aktywnych, niekontrolowanych zakażeń wymagających dożylniej terapii przeciwniekcyjnej, jak również zakażenia HIV czy aktywnych zakażeń HBV lub HCV. Kryteria wykluczenia odnoszące się do niedozwolonych terapii obejmowały na ogół przewlekłe stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów (systemowo), leczenie przeciwzakrzepowe i przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4/5. Z badań wykluczano także pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania ocenianego schematu leczenia oraz pacjentki w ciąży lub karmiące piersią.

Zestawienie badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim pod względem najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (szczegółowo wszystkie kryteria włączenia

i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku).

Tabela 41. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; choroby z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa, stadium zaawansowania	
<i>ASCEND</i>	▪ Rozpoznanie nawrotowej lub odpornej na leczenie CLL CD20+ wg kryteriów iwCLL 2008
<i>MURANO</i>	▪ Rozpoznanie nawrotowej lub odpornej na leczenie CLL wg kryteriów iwCLL 2008
Wcześniejsze leczenie CLL	
<i>ASCEND</i>	▪ ≥ 1 terapia ogólnoustrojowa na CLL (sterydy w monoterapii lub radioterapia miejscowa nie są uważane za wcześniejszą linię terapii). W przypadku produktu anty-CD20 w monoterapii wymagano podania ≥ 2 dawek
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze leczenie 1-3 liniami terapii, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie ze współczesnymi wytycznymi ▪ w przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab ▪ pacjentów leczonych wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące
Ryzyko genetyczne	
<i>ASCEND</i>	▪ Nie określono
<i>MURANO</i>	▪ Nie określono
Inne kryteria wpływające na kwalifikację do leczenia (wiek, stan ogólny/sprawność, choroby współistniejące)	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG 0–2
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG 0–1
Parametry laboratoryjne	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ANC $0,75 \times 10^9$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną ▪ PLT $50 \times 10^9/l$ lub $30 \times 10^9/l$ u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 75 \times 10^9/l$ ▪ AST i ALT $\leq 2,0 \times \text{GGN}$ ▪ Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ▪ CrCL ≥ 30 ml/min
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiednia czynność szpiku kostnego niezależna od stosowania czynników wzrostu lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych w czasie 2 tygodni skryningu (poza przypadkami cytopenii wynikającej z zajęcia szpiku w przebiegu CLL): <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1 \times 10^9/l$

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badanie	Kryterium
	<ul style="list-style-type: none"> ○ $PLT \geq 75 \times 10^9/l$ ($\geq 30 \times 10^9/l$ w przypadku zajęcia szpiku kostnego w przebiegu CLL) ○ poziom hemoglobiny ≥ 9 g/dl ▪ PT i APTT nieprzekraczające 1,2-krotności normy dla danego ośrodka (pacjenci z podwyższonym PT i stwierdzoną obecnością antykoagulantu toczniowego mogą być włączeni do badania po konsultacji z osobą nadzorującą badanie) ▪ AST i $ALT \leq 3 \times GGN$ ▪ Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times GGN$ ▪ $CrCl \geq 50$ ml/min
Kryteria wykluczenia	
Zaburzenia hematologiczne	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka ▪ Zespół Richtera podejrzewany lub w wywiadzie lub rozpoznana białaczka prolimfocytowa ▪ Niekontrolowane niedokrwistości autoimmunohemolityczne lub idiopatyczna plamica małopłytkowa., definiowane jako wtórne zmniejszanie się poziomu hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku reakcji autoimmunologicznej w czasie skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika) ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda) ▪ Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczniowego) $>2,0 \times GGN$ (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne)
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym
Zakażenia	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie ▪ Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV) ▪ Czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C
<i>MURANO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenie wirusem HIV lub objawy innych klinicznie istotnych niekontrolowanych schorzeń, w tym niekontrolowanych zakażeń ogólnoustrojowych (wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych) ▪ Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (serologia HBsAg+); pacjenci z zakażeniem utajonym lub zakażeniem w wywiadzie (serologia HBcAb+ i HBsAg-) mogą być włączeni do badania pod warunkiem niewykrywalnego poziomu HBV DNA (wymagana jest zgoda na comiesięczne badanie PCR w kierunku obecności HBV DNA) ▪ Wirusowe zapalenie wątroby typu C (obecność przeciwciał anti-HCV); możliwe jest włączenie pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HCV pod warunkiem ujemnego wyniku PCR wykrywającego HCV RNA
Inne choroby/stany współistniejące lub przebyte	
<i>ASCEND</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego; odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry; odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>) lub QTc >480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: $QT / RR0,33$) podczas skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku

Badanie	Kryterium
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka ▪ Zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobową spowodowana kamicą żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne ▪ Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie ▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie ▪ Cięża lub karmienie piersią
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność w wywiadzie nowotworu złośliwego, który mógłby ograniczyć możliwość przestrzegania protokołu badania lub wpływać na interpretację wyników; do badania mogą być włączani pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem in situ szyjki macicy leczonymi w przeszłości z intencją wyleczenia oraz pacjenci z innymi nowotworami, wyleczeni przy użyciu leczenia chirurgicznego lub radioterapii bez wznowy przez ≥ 5 lat bez dalszego leczenia ▪ Objawy niewydolności serca o nasileniu ≥ 3 wg NYHA ▪ Znaczące choroby nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne, immunologiczne, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby, które w opinii badacza mogłyby ograniczyć możliwość udziału pacjenta w badaniu lub znacząco wpływać na interpretację uzyskanych wyników ▪ Zespół niedożywienia lub stan uniemożliwiający żywienie dojelitowe ▪ Nietolerancja leczenia bendamustyną w wywiadzie lub obecność innych przeciwwskazań do jej stosowania ▪ Ciężka (tj. wymagająca trwałego przerwania terapii rytuksymabem) alergia lub reakcja anafilaktyczna na rytuksymab w wywiadzie ▪ Stwierdzona alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasburykazę ▪ Cięża lub karmienie piersią
Leczenie – wymagane, stosowane lub przebyte	
ASCEND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A ▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dekslanzoprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy ▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenprokumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BLC-2 (np. wenetoklaks/ABT-199) lub inhibitor BCR (np. BTK inhibitor lub inhibitory PI3K); wcześniejsze stosowanie bendamustyny jest dozwolone wg decyzji badacza (w ramieniu bendamustyny z rytuksymabem); Dopuszcza się ponowne leczenie bendamustyną, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała >24 miesiące ▪ Stosowanie chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku na 30 dni przed pierwszą dawką leku ▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg dziennie prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak steryd wziewny w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub kontrastu (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek) ▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną ▪ Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wywiadzie lub autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub leczenie z powodu GVHD ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (całkowite wyleczenie po dużym zabiegu chirurgicznym przed pierwszą dawką badanego leku) ▪ Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku

Badanie	Kryterium
MURANO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym ▪ Konieczność stosowania warfaryny (pacjenci mogą być włączeni pod warunkiem możliwości zamiany warfaryny na alternatywny lek przeciwkrzepliwy) ▪ Stosowanie przeciwciała monoklonalnego w leczeniu CLL w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badanej terapii ▪ Otrzymywanie któregokolwiek z wymienionych środków w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii: jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, radioterapia i stosowanie steroidów w leczeniu przeciwnowotworowym, jakiegokolwiek terapie eksperymentalne, w tym leki celowane o małej masie cząsteczkowej ▪ Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak flukonazol, ketokonazol i klarytromycyna) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii ▪ Stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii ▪ Stosowanie wenetoklaksu w wywiadzie ▪ Spożywanie grejpfruta, pomarańczy gorzkiej (lub przetworów zawierających ten owoc) lub karamboli w okresie 3 dni przed pierwszą dawką badanej terapii ▪ Zastosowanie allo-HSCT w przeszłości ▪ Duży zabieg chirurgiczny w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badanej terapii ▪ Stosowanie jakiegokolwiek szczepionki żywej w ciągu 28 dni przed randomizacją

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W poniższym rozdziale przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych z badań *ASCEND* i *MURANO* uwzględnionych w sieci porównania pośredniego. W przypadku badania *ASCEND* charakterystyki wyjściowe dla chorych z ramienia komparatora, tj. terapii skojarzonej z wyboru badacza w schemacie IDEL+R lub B+R podawano łącznie dla obu stosowanych schematów, co uniemożliwia bezpośrednią ocenę rozkładu cech w ramieniu B+R stanowiącym komparator łączący ramiona sieci. W dalszej części rozdziału w przypadku użycia wspólnych danych dla schematów IDEL+R lub B+R z badania *ASCEND* dla porównania ich z danymi z grupy B+R badania *MURANO* posługiwano się skrótem IC (z ang. *investigator choice*).

W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim większość pacjentów stanowili mężczyźni. Do włączonych badań kwalifikowano chorych w wieku o medianie pomiędzy 64,5 a 68 lat. Grupy porównywane w ramach poszczególnych badań były zrównoważone pod względem cech demograficznych. zestawienie włączonych badań pod względem najważniejszych charakterystyk demograficznych przedstawiono w tabeli poniżej.

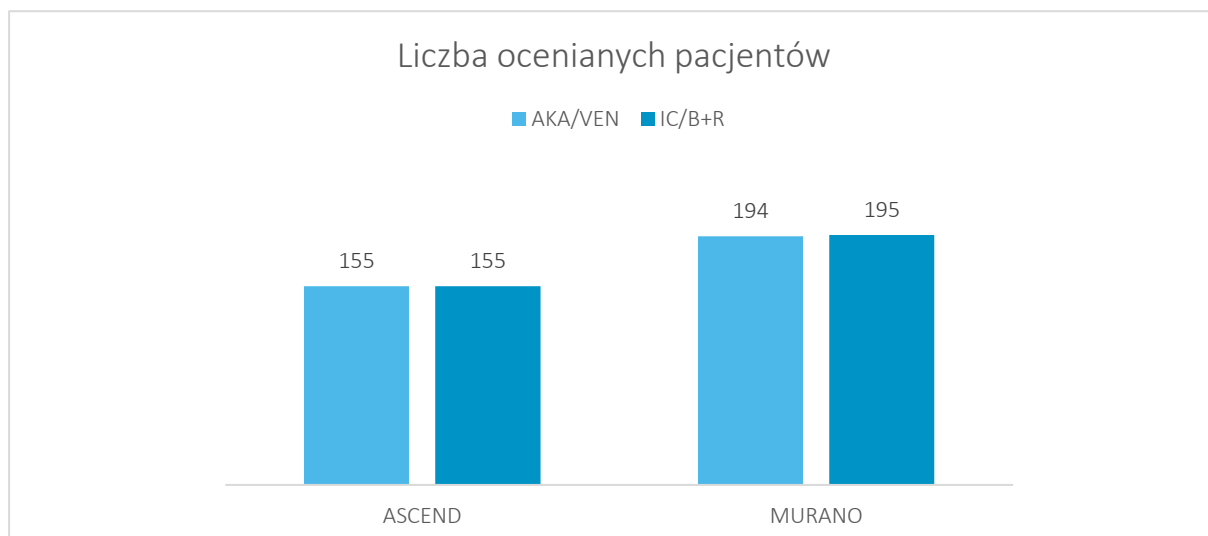
Tabela 42. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: cechy demograficzne.

Badanie	Interwencja	Wartość
Liczba ocenianych pacjentów		
ASCEND	AKA	155
	IC	155
MURANO	VEN+R	194
	B+R	195
Liczba mężczyzn, n (%)		
ASCEND	AKA	108 (70%)
	IC	100 (65%)
MURANO	VEN+R	136 (70%)
	B+R	151 (77%)
Mediana wieku (zakres) [lata]		
ASCEND	AKA	68 (32-89)
	IC	67 (34-90)
MURANO	VEN+R	64,5 (28-83)
	B+R	66,0 (22-85)

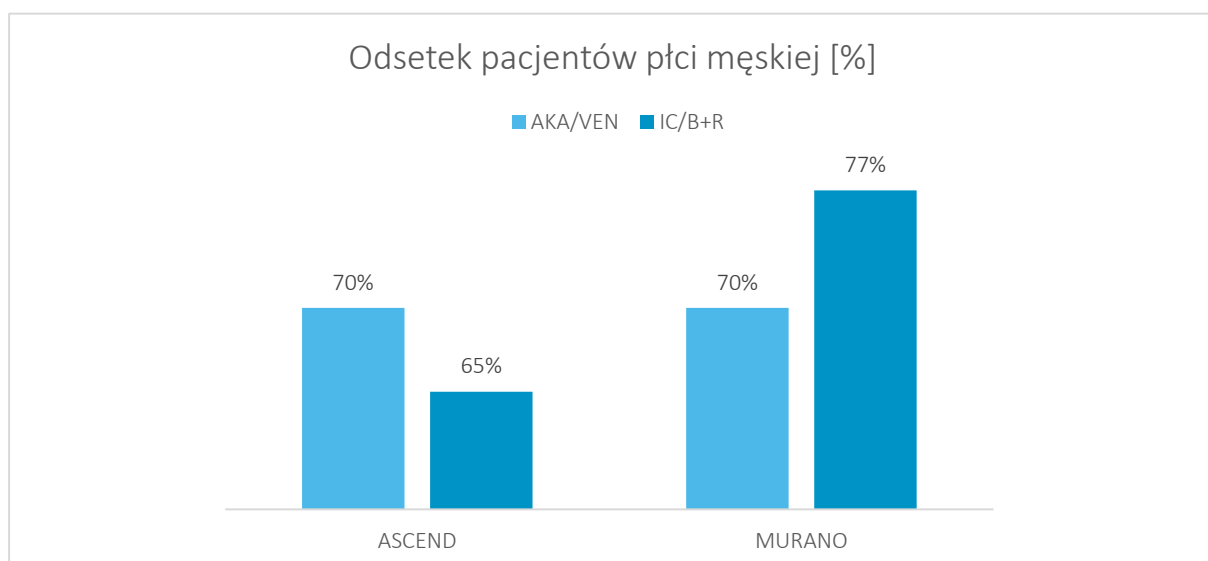
IC – terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R.

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

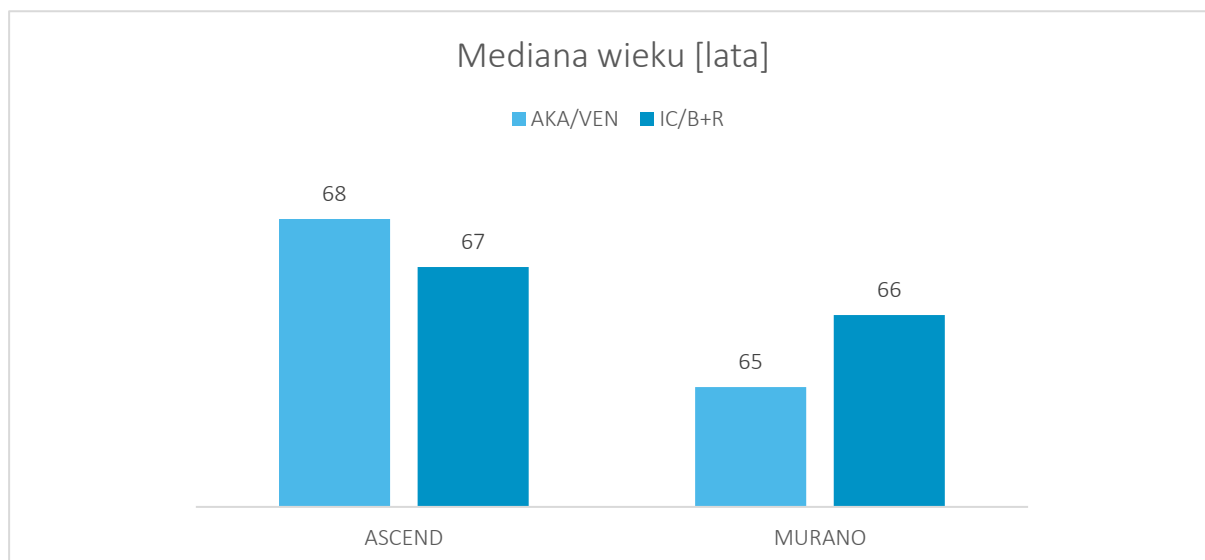
Wykres 8. Liczba ocenianych pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Wykres 9. Odsetek mężczyzn wśród pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

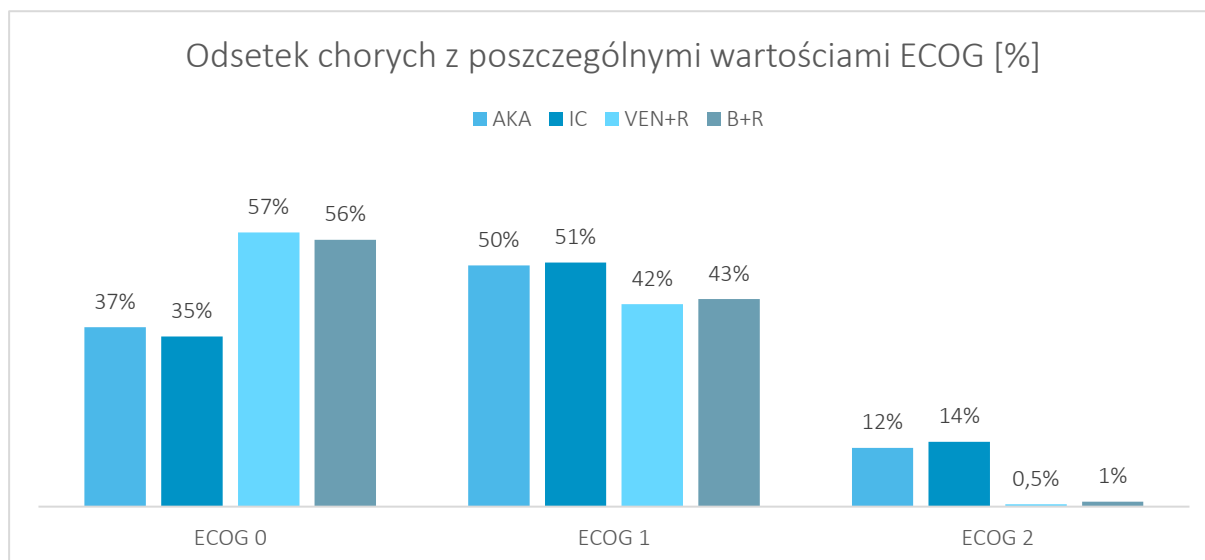


Wykres 10. Mediana wieku wśród pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



W obu analizowanych badaniach pacjenci charakteryzowali się dobrze zachowaną sprawnością (0–1 w skali ECOG; wykres poniżej). Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrznych wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA.

Wykres 11. Odsetek pacjentów z poszczególnymi wartościami ECOG w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Stopień obciążenia pacjentów chorobami współistniejącymi w skali CIRS (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) nie był analizowany w żadnym z uwzględnionych badań, zatem nie jest możliwe porównanie prób włączonych do sieci pod względem tego parametru. W badaniu *ASCEND* mediana CrCl pozostawała u większości chorych powyżej 60 ml/min, a w próbie *MURANO* powyżej 50 ml/min co świadczy o generalnie zachowanej dobrej funkcji nerek u większości kwalifikowanych pacjentów.

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

Tabela 2. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stan sprawności i obciążenie chorobami współistniejącymi.

Badanie	Interwencja	Wartość
Status ECOG, n (%)		
<i>ASCEND</i>	AKA	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 58 (37%) • 1 – 78 (50%) • 2 – 19 (12%)
	IC	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 55 (35%) • 1 – 79 (51%) • 2 – 21 (14%)
<i>MURANO</i>	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 111 (57%)

Badanie	Interwencja	Wartość
		<ul style="list-style-type: none"> • 1 – 82 (42%) • 2 – 1 (0,5%)
	B+R ²	<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 108 (56%) • 1 – 84 (43%) • 2 – 2 (1,0%)
Skala CIRS, n (%)		
ASCEND	AKA	–
	IC	–
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–
Klirens kreatyniny, n (%)		
ASCEND	AKA	< 60 ml/min: 41 (26%)
	IC	< 60 ml/min: 37 (24%)
MURANO	VEN+R	< 50 ml/min: 6 (3,1%)
	B+R	< 50 ml/min: 10 (5,1%)

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R;

1 w przeliczeniu na N = 194 chorych.

W żadnym z badań nie podano wyjściowego stopnia zaawansowania CLL w klasyfikacji Bineta. W przypadku obu włączonych badań określono wyjściowy stopień zaawansowania CLL w klasyfikacji Raia. W badaniu ASCEND odsetek chorych z CLL w stopniu III lub IV w ramieniu AKA wynosił 42%, natomiast w próbie MURANO w ramieniu VEN+R wynosił jedynie 23%. Grupy uwzględnione w porównaniu pośrednim w ramach poszczególnych badań były więc zróżnicowane pod względem proporcji pacjentów w CLL w poszczególnych stopniach zaawansowania.

W przypadku badania ASCEND podano odsetki pacjentów z masywną zmianą nowotworową (ang. *bulky disease*), definiowaną jako obecność zmian nowotworowych ≥ 10 cm. Nie obserwowano istotnych różnic w liczbie pacjentów z taką zmianą w tej próbie – częstość stwierdzenia zmiany masywnej wynosiła odpowiednio 14 i 15% w ramionach AKA i IDEL+R/ B+R.

Zestawienie włączonych badań pod względem parametrów pozwalających na ocenę stopnia zaawansowania CLL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stopień zaawansowania CLL.

Badanie	Interwencja	Wartość
Klasyfikacja Raii, n (%)		
ASCEND	AKA	• 3-4: 65 (42%)
	IC	• 3-4: 64 (41%)
MURANO	VEN+R ²	• 0-2: 88 (68%) • 3-4: 30 (23%)
	B+R ²	• 0-2: 103 (74%) • 3-4: 18 (13%)
Klasyfikacja Bineta, n (%)		
ASCEND	AKA	–
	IC	–
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–
Pacjenci ze zmianą masywną (<i>bulky disease</i>, ≥ 10 cm), n (%)		
ASCEND	AKA	22 (14%)
	IC	24 (15%)
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–

IC – terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

¹ w przeliczeniu na odpowiednio VEN+R N=130 i B+R N=140 chorych.

Kolejną analizowaną charakterystyką prób włączonych do porównania pośredniego była proporcja pacjentów z obecnością poszczególnych aberracji cytogenetycznych, mających znaczenie rokownicze (dane te podsumowano w tabeli poniżej).

Tabela 44. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: cytogenetyczne czynniki ryzyka.

Badanie	Interwencja	Wartość
Niezmutowany stan genu <i>IGHV</i>, n (%)		
ASCEND	AKA	118/154 (77%)
	IC	125/153 (82%)
MURANO	VEN+R	123/180 (68%)
	B+R	123/180 (68%)
Brak mutacji <i>TP53</i>, n (%)[^]		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badanie	Interwencja	Wartość
ASCEND	AKA	113/152* (74,3%*)
	IC	119/153* (77,8%*)
MURANO	VEN+R	144/192* (75%*)
	B+R	132/181* (72,1%*)
Brak delecji 17p, n (%)^		
ASCEND	AKA	127/155* (81,9%*)
	IC	129/155* (83,2%*)
MURANO	VEN+R	125/142* (88%*)
	B+R	124/146* (85%*)
Obecność delecji 11q, n (%)		
ASCEND	AKA	39/155 (25%)
	IC	44/154 (29%)
MURANO	VEN+R	–
	B+R	–

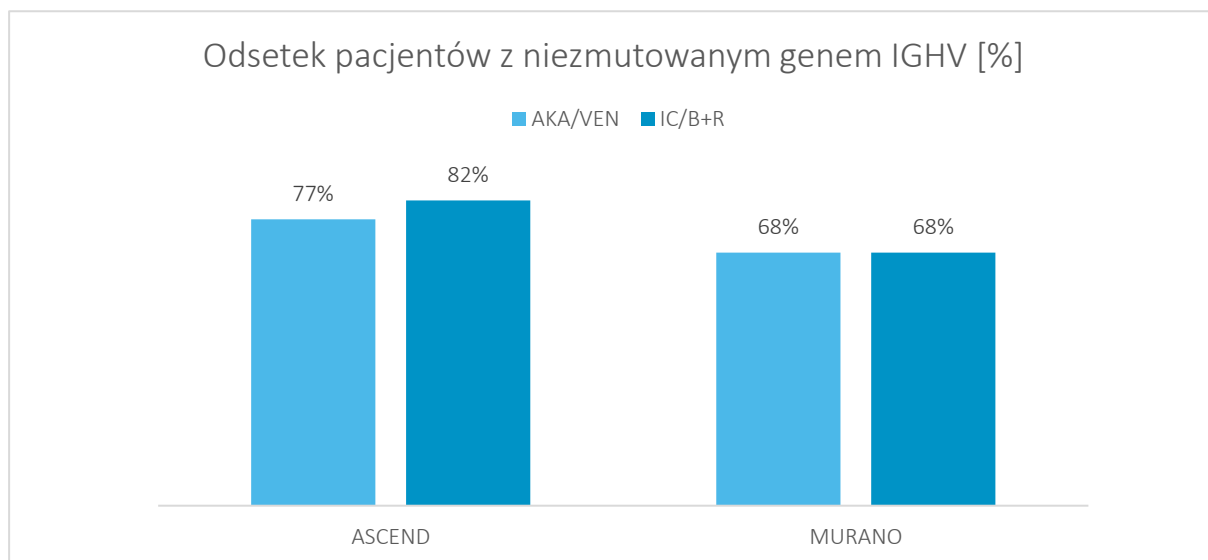
^ na podstawie analizy PFS w ocenie badaczy w podgrupach;
 IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

Odsetek pacjentów bez mutacji genu *IGHV* wynosił 68% w próbie *MURANO*, natomiast w badaniu *ASCEND* odsetek ten był nieco wyższy i mieścił się w zakresie 77-82%. W ramach badań porównywane ramiona były na ogół dobrze zbalansowane pod względem omawianej cechy.

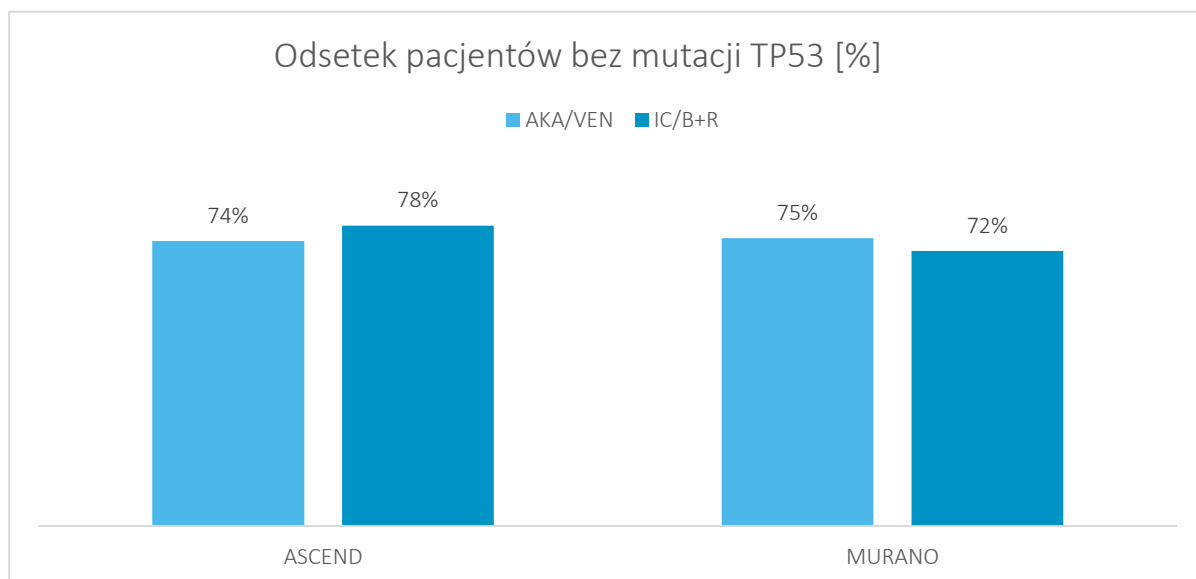
Odsetki chorych bez mutacji *TP53* były porównywalne w obu badaniach i wynosiły od 72% w grupie B+R próby *MURANO* do 78% w grupie IC próby *ASCEND*. Podobnie było w ocenie braku delecji 17p, która występowała u 82-88% chorych w zależności od grupy. Odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* w próbie *ASCEND* wynosił 72%, a w badaniu *MURANO* 88%. Dodatkowo, dla próby *ASCEND* określono, że wśród chorych poddanych randomizacji do grup AKA i IC odpowiednio 25% i 29% chorych charakteryzowało się obecnością delecji 11q.

Zestawienie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakresie obecności cytogenetycznych czynników ryzyka przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

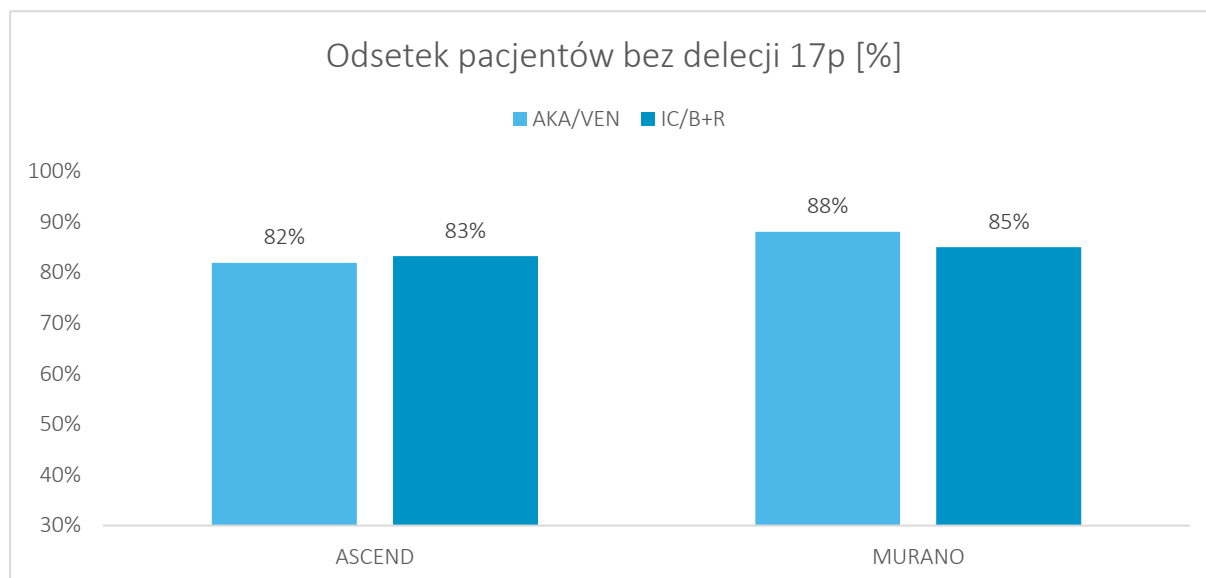
Wykres 12. Odsetek pacjentów z niezmutowanym genem *IGHV* w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Wykres 13. Odsetek pacjentów bez mutacji *TP53* w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

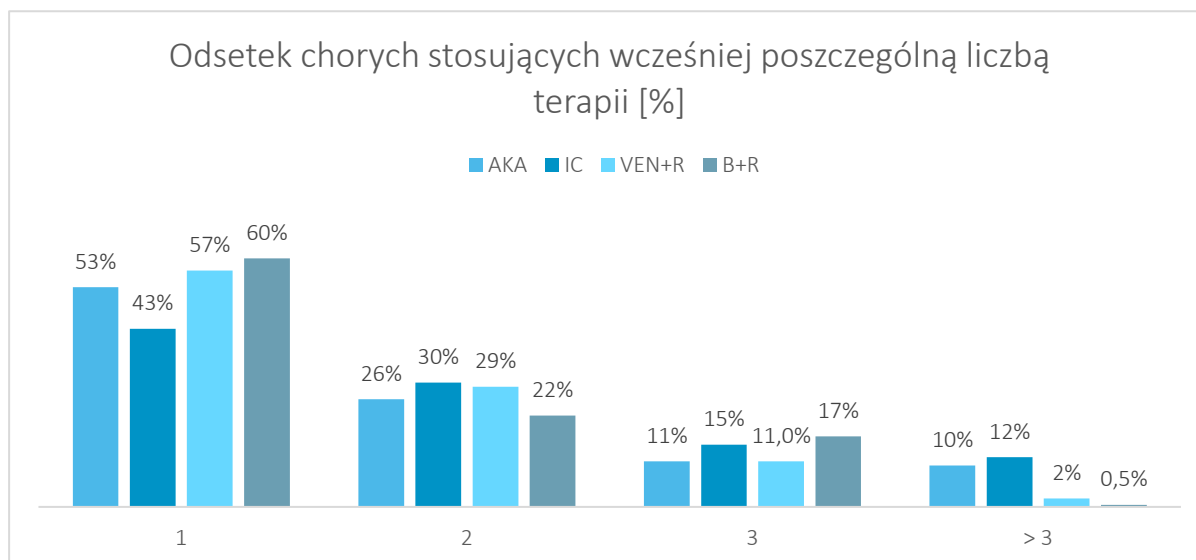


Wykres 14. Odsetek pacjentów bez delecji 17p w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Do obu prób włączonych do porównania pośredniego rekrutowano chorych uprzednio leczonych ≥ 1 terapią CLL. W obu próbach większość chorych otrzymała wcześniej wyłącznie 1 linię terapii (wykres poniżej) – w próbie *ASCEND* 53% chorych w ramieniu AKA i 43% chorych w ramieniu IDEL+R/ B+R, a w badaniu *MURANO* 57% chorych w ramieniu VEN+R i 60% chorych w ramieniu B+R. Pomimo, iż w kryteriach selekcji do badania *MURANO* określono, że chorzy mogą stosować wcześniej maksymalnie 3 linie leczenia w badaniu brali udział również chorzy leczeni uprzednio > 3 liniami, odpowiednio 2% i 0,5% w ramionach interwencji i komparatora; można jednak przyjąć, że ich udział był pomijalny. Natomiast w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA.

Wykres 15. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej poszczególłą liczbę terapii w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.



Najczęściej stosowanym wcześniej leczeniem wśród pacjentów z obu analizowanych badań były leki alkilujące (85-95% chorych), przeciwciała anty-CD20 (76-84%) i analogi puryn (67-81% pacjentów). Należy jednak zauważyć, że w przypadku próby *ASCEND* w ogólnej liczbie chorych stosujących leki alkilujące nie uwzględniano chorych leczonych wcześniej bendamustyną, którą stosowało odpowiednio 30% chorych w ramieniu AKA i 31% chorych w ramieniu IDEL+R/ B+R.

Tabela 45. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: wcześniejsze leczenie.

Badanie	Interwencja	Wartość
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres)		
<i>ASCEND</i>	AKA	1 (1-8)
	IC	2 (1-10)
<i>MURANO</i>	VEN+R	–
	B+R	–
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		
<i>ASCEND</i>	AKA	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 82 (53%) • 2: 40 (26%) • 3: 17 (11%) • ≥ 4: 16 (10%)
	IC	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 67 (43%) • 2: 46 (30%)

Badanie	Interwencja	Wartość
		<ul style="list-style-type: none"> • 3: 24 (15%) • ≥ 4: 18 (12%)
MURANO	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 111 (57%) • 2: 57 (29%) • 3: 22 (11%) • > 3: 4 (2%)
	B+R	<ul style="list-style-type: none"> • 1: 117 (60%) • 2: 43 (22%) • 3: 34 (17%) • > 3: 1 (0,5%)
Rodzaj wcześniejszych terapii, n (%)		
ASCEND	AKA	<ul style="list-style-type: none"> • Analogi puryn: 109 (70%) • Leki alkilujące¹: 133 (86%) • Bendamustyna: 47 (30%) • Przeciwciała anti-CD20: 130 (84%) • Przeszczep komórek macierzystych: 1 (1%) • Inne²: 9 (6%)
	IC	<ul style="list-style-type: none"> • Analogi puryn: 104 (67%) • Leki alkilujące¹: 131 (85%) • Bendamustyna: 48 (31%) • Przeciwciała anti-CD20: 119 (77%) • Przeszczep komórek macierzystych: 1 (1%) • Inne²: 6 (4%)
MURANO	VEN+R	<ul style="list-style-type: none"> • Analogi puryny: 157 (80%) • Leki alkilujące: 182 (93%) • Przeciwciała anti-CD20: 153 (78%) • Inhibitory receptorów limfocytów B (BCR): 5 (3%)
	B+R	<ul style="list-style-type: none"> • Analogi puryny: 158 (81%) • Leki alkilujące: 185 (95%) • Przeciwciała anti-CD20: 148 (76%) • Inhibitory receptorów limfocytów B (BCR)– 3 (1%)

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*); IDEL+R/ B+R.

1 inne niż bendamustyna;

2 przeciwciała anti-CD52 (n = 6), przeciwciała anti-CD19 (n = 3), czynniki immunomodulujące (n = 2), przeciwciała anti-PD-L1 (n = 1), przeciwciała anti-CD23 (n = 1), autologiczna szczepionka z komórkami dendrytycznymi (n = 5) i hydroksykarbamid (n = 1).

7.2.2.3 Wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia/wykluczenia z wnioskowanego programu lekowego oraz te wyszczególnione we włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera badaniach klinicznych w celu określenia ich wiarygodności zewnętrznej.

Zarówno w założeniach programu lekowego, jak i w analizowanych próbach uwzględnia się chorych w wieku co najmniej 18 lat z oporną/nawrotową CLL. W ramach wnioskowanego programu włączani będą chorzy bez delecji 17p/mutacji w genie *TP53*. W żadnej z włączonych do oceny prób nie sprecyzowano w kryteriach włączenia informacji dotyczących obecności lub braku czynników ryzyka genetycznego, jednak na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych poddanych randomizacji wiadomo, iż w badaniach tych brali udział chorzy zarówno z nimi, jak i bez. Odsetki pacjentów bez delecji 17p były porównywalne w obu badaniach, a ich zakres wynosił w zależności od grupy terapii 81,9-88%. Podobnie było w odniesieniu do udziału w badaniach pacjentów z obecnością bez mutacji w genie *TP53*, których odsetek mieścił się w przedziale 72,1-77,8%. Ogółem odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* w próbie *ASCEND* wynosił 72%, a w badaniu *MURANO* 88%. Jedyne wyniki, które odnaleziono w publikacjach w tych podgrupach chorych dotyczą oceny PFS przeprowadzonej przez badaczy i OS. Zarówno w programie, jak i w analizowanych próbach wymagano także odpowiedniej wydolności narządowej na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych.

W programie wymagana jest też ≥ 1 linia wcześniejszej terapii – podobnie, we włączonych badaniach wymagano, aby chorzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 terapię ogólnoustrojową w leczeniu CLL (*ASCEND*) lub 1-3 linii terapii CLL (*MURANO*), przy czym w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii (praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*), przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego mogą być konserwatywne dla AKA. Kolejnym kryterium był co najmniej dobry stan sprawności – ECOG 0-2. W obu analizowanych badaniach pacjenci charakteryzowali się dobrze zachowaną sprawnością, a najwyższy udział w badaniach mieli chorzy z wynikami 0-1 w skali ECOG. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było właśnie w tym stanie sprawności. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego badania, ale

może być również powodem tego, że uzyskane wyniki porównania pośredniego będą konserwatywne dla AKA.

Wśród kryteriów wykluczenia z programu lekowego oraz badań klinicznych wyodrębniono kategorie dotyczące schorzeń współistniejących, jak i aktywnych, ciężkich zakażeń. W badaniach opisano je szczegółowo jako aktywne zakażenia wirusem HIV, HBV lub HCV czy też CMV, a także nowotwór w wywiadzie, istotne choroba sercowo-naczyniowa, w tym niewydolność serca, oraz choroby m.in. wątroby, nerek czy układu żołądkowo-jelitowego.

Podsumowanie oceny wiarygodności zewnętrznej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Ocena zgodności populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego w zakresie odnoszącym się do leczenia chorych z nawrotową/oporną CLL bez obecności delecji 17p/mutacji w genie *TP53*.

Badanie	Wiek ≥ 18 lat	Oporna/nawrotowa CLL	≥ 1 linia wcześniejszego leczenia	Stan sprawności i ECOG 0–2	Adekwatna wydolność narządowa	Brak delecji 17p / mutacji <i>TP53</i>	Wykluczenie:	
							Aktywnych, ciężkich zakażeń	Istotnych schorzeń współistniejących
<i>ASCEND</i>	+	+	+	+	+	+/- (dostępne wyniki dla tych podgrup w ocenie PFS przez badaczy i OS; pacjenci bez delecji 17p stanowili 81,9% i 83,2% odpowiednio w grupie AKA i IC, a chorzy bez mutacji <i>TP53</i> 74,3% i 77,8%; odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i> wynosił 72%)	+	+
<i>MURANO</i>	+	+	+	+/- (włączano tylko chorych ze stopniem sprawności i ECOG 0–1)	+	+/- (dostępne wyniki dla tych podgrup w ocenie PFS przez badaczy i OS; pacjenci bez delecji 17p stanowili 88% i 85% odpowiednio w grupie AKA i IC, a chorzy bez mutacji <i>TP53</i> 75% i 72,1%; odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i> wynosił 88%)	+	+

7.2.3 Interwencje

Wspólny komparator umożliwiający porównanie pośrednie w badaniach uwzględnionych w analizie stanowiło skojarzenie B+R. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *ASCEND* skojarzenie B+R podawano w ramach ramienia IC (terapia wybrana przez badaczy, z ang. *investigator choice*), a drugą z terapii do wyboru stanowiło skojarzenie IDEL+R. Skojarzenie B+R otrzymywało jedynie 36 (23,2%) chorych, podczas gdy skojarzenie IDEL+R otrzymało 119 (76,8%) chorych. Z uwagi fakt, że wyniki oceny w podziale na otrzymywane w ramieniu kontroli terapie dostępne były wyłącznie dla oceny PFS oraz małą liczebność grupy B+R w próbie *ASCEND*, w porównaniu pośrednim wykorzystywano także wyniki dla ramienia IC z próby *ASCEND* i ramienia B+R z próby *MURANO*.

W obu próbach leki w ramach skojarzenia B+R podawano w sześciu 28-dniowych cyklach – bendamustyna w podaniu dożylnym w dawce 70 mg/m² w 1 i 2 dniu każdego cyklu oraz rytuksymab w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m² w 1 dniu pierwszego cyklu i w dawce 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6.

Chorzy w badaniu *ASCEND* otrzymywali B+R przez odpowiednio mediana 5,6 miesiąca (zakres: 1,0-7,1) dla bendamustyny oraz 5,5 miesiąca (zakres: 0,9-7,1) dla rytuksymabu. Dla próby *MURANO* dostępne były jedynie dane dotyczące długości leczenia rytuksymabem – pacjenci otrzymali mediana 6 cykli leczenia z zaplanowanych 6 cykli leczenia schematem B+R (dane z okresu analizy pierwotnej, *Seymour 2018*). Należy więc przypuszczać, że leczenie bendamustyną tych chorych również trwało 6 cykli.

Szczegóły dotyczące dawkowania leków i czasu trwania terapii w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Buchera.

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planning)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie
Oceniana interwencja				
akalabrutynib [AKA]	<i>ASCEND</i>	AKA: w dawce 100 mg 2 × dzień p.o.	do momentu wystąpienia progresji choroby lub	AKA: 44,2 miesiąca (zakres: 1,1-54,2)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Schemat (węzeł sieci)	Badania	Dawkowanie	Czas trwania terapii (plano- wany)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie
			nieakceptowalnej toksyczności	

Wybrane komparatory

		VEN:	R:	V:
wenetoklaks + rytuksymab [VEN+R]	MURANO	<p>okres stopniowego zwiększenia dawki¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> tydzień 1: 20 mg/d p.o. tydzień 2: 50 mg/d p.o. tydzień 3: wenetoklaks 100 mg/d p.o. tydzień 4: wenetoklaks 200 mg/d p.o. tydzień 5: wenetoklaks 400 mg/d p.o. <p>etap leczenia skojarzonego²: 400 mg/d p.o.</p> <p>etap monoterapii: 400 mg/d p.o.</p>	<p>okres stopniowego zwiększenia dawki: brak podań R</p> <p>etap leczenia skojarzonego: nego:</p> <ul style="list-style-type: none"> 375 mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu 1 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6 <p>etap monoterapii: brak podań R</p>	<p>okres stopniowego zwiększenia dawki: V 5 tyg.</p> <p>etap leczenia skojarzonego: 28-dniowe cykle VEN+R</p> <p>etap monoterapii: V do ukończenia 2 lat terapii od rozpoczęcia leczenia skojarzonego</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza pierwotna³: 22,1 msc (0,1-27,9) analiza zaktualizowana³: 24,4 msc (0,1-27,9); w tym 6,7 msc (0,1-24,9) w etapie leczenia skojarzonego R: mediana 6 cykli

Interwencje stanowiące wspólny komparator

		B:	R:	
bendamustyna + rytuksymab [B+R] ⁴	ASCEND	B: w dawce 70 mg/m ² i.v. w 1 i 2 dniu każdego cyklu	<ul style="list-style-type: none"> 375 mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu 1 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6 	6 cykli każdy po 28 dni B: 5,6 msc (1,0-7,1) R: 5,5 msc (0,9-7,1)
	MURANO	B: w dawce 70 mg/m ² i.v. w 1 i 2 dniu każdego cyklu	<ul style="list-style-type: none"> 375 mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu 1 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6 	6 cykli każdy po 28 dni B: bd. R: mediana 6 cykl

- 1 początkowo (do 10 czerwca 2014) wenetoklaks w dawce 20 mg był stosowany jedynie pierwszego dnia tygodnia 1, a następnego dnia stosowano dawkę 50 mg, okres zwiększania dawki trwał 4 tygodnie; łącznie 10 pacjentów przyjmowało wenetoklaks w dawce 20 mg przez 1 dzień, 2 pacjentów przez 2 dni, 2 pacjentów przez 6 dni, a jeden pacjent omyłkowo rozpoczął terapię od dawki 100 mg;
- 2 po 7 dniach przyjmowania V w dawce 400 mg/d bez zaburzeń elektrolitowych;
- 3 data odcięcia danych dla analizy pierwotnej w publikacji *Seymour 2018*: 8 maja 2017 r.; data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2019*: 8 maja 2018 r.;
- 4 w badaniu ASCEND skojarzenie B+R podawano w ramach ramienia IC (terapia wybrana przez badaczy, z ang. *investigator choice*), a drugą z terapii do wyboru stanowiło skojarzenie IDEL+R; skojarzenie B+R otrzymywało jedynie 36 (23,2%) chorych, podczas gdy skojarzenie IDEL+R otrzymało 119 (76,8%) pacjentów poddanych randomizacji do ramienia IC.

7.2.4 Ocena wyników

W obu włączonych badaniach przeprowadzono ocenę punktów końcowych skuteczności wybranych do porównania pośredniego metodą Buchera, tj. przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*). W każdym z badań OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę, a PFS – jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez względu na przyczynę, natomiast za odpowiedź uznawano spełnienie przez pacjenta kryteriów co najmniej odpowiedzi częściowej, tj. odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź całkowitą bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi), odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (nPR) lub odpowiedź częściową (PR).

Tabela 48. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	OS: czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę	PFS: czas od randomizacji do progresji choroby lub nawrotu ¹ lub zgonu, bez względu na przyczynę	ORR: odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie ³
ASCEND	✓ ²	✓	✓ ¹
MURANO	✓	✓*	✓ ¹

1 zgodnie z kryteriami iwCLL 2008;

2 pacjenci, u których nie stwierdzono zgonu w momencie daty odcięcia danych byli cenzorowani w ostatniej dacie, w której było wiadomo, że pozostawali przy życiu natomiast chorzy, o których było wiadomo, że zmarli po dacie odcięcia danych lub pozostawali przy życiu w tym dniu byli cenzorowani na tą datę – przeżycie całkowite jako jedyny punkt końcowy nie był analizowany w populacji ITT (*Ghia 2020*);

3 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania.

W obu analizowanych badaniach podstawą oceny progresji były kryteria *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) z 2008 roku.

Tabela 49. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Kryteria oceny odpowiedzi/progresji
	iwCLL 2008
ASCEND	✓
MURANO	✓

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego ocenę PFS i odpowiedzi przeprowadzano lokalnie (analiza badacza) lub weryfikowano centralnie, tj. niezależnie od ośrodka, w którym leczono pacjentów.

Tabela 50. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna) w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych.

Badanie	PFS		ORR	
	ocena centralna	ocena lokalna	ocena centralna	ocena lokalna
<i>ASCEND</i>	✓ (IRC)	✓	✓ (IRC)	✓
<i>MURANO</i>	✓ (IRC)	✓	✓ (IRC)	✓

IRC – ocena niezależnej komisji (ang. *Independent Review Committee*).

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, natomiast OS i ORR oceniano jako wyniki drugorzędowe. W związku z tym uwzględnione badania miały moc statystyczną odpowiednią do wykrycia potencjalnych różnic w zakresie PFS pomiędzy porównywanymi interwencjami; a także w zakresie ORR – z uwagi na częstość zdarzeń większą niż w przypadku PFS i dostępność wyników oceny w krótszym horyzoncie czasowym. Dane dotyczące statusu OS, PFS i ORR w schematach eksperymentalnych analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	OS	PFS	ORR
<i>ASCEND</i>	II-rzędowy	ocena centralna – I-rzędowy ocena lokalna – II-rzędowy	ocena centralna – II-rzędowy ocena lokalna – II-rzędowy
<i>MURANO</i>	II-rzędowy	ocena centralna – II-rzędowy ocena lokalna – I-rzędowy	ocena centralna – II-rzędowy ocena lokalna – II-rzędowy

Dla badania *ASCEND* oceniającego akalabrutynib dostępne są wyniki oceny końcowej, pochodzące z publikacji *Ghia 2022* oraz doniesień konferencyjnych, której mediana okresu obserwacji wynosi ok. 4 lata. Najdłuższy okres obserwacji w przypadku badania *MURANO* to mediana wynosząca 59,2 miesiąca z publikacji *Seymour 2022*. Zestawienie dostępnych okresów obserwacji oraz informacji dotyczących statusu poszczególnych analiz w planie analiz statystycznych badań zawarto w tabeli poniżej. W przypadku OS odniesiono się dodatkowo do dojrzałości danych w momencie analizy.

Tabela 52. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji, mediana (zakres [^]) [miesiące]	Analiza punktów końcowych		
			PFS	OS	ORR
ASCEND	AKA vs. IC	16,1 (0,03-22,4) [analiza główna <i>Ghia 2020</i>]; 22,0 [analiza pośrednia <i>Ghia 2020a</i> [‡]] ok. 4 lata [analiza zaktualizowana <i>Ghia 2022</i>]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza główna – ocena IRC ▪ analiza zaktualizowana (wyłącznie ocena lokalna) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza zaktualizowana po ok. 4 latach obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza w momencie oceny głównej PFS – ocena IRC ▪ analiza zaktualizowana po ok. 4 latach obserwacji – ocena lokalna
MURANO	VEN+R vs. B+R	23,8 (0,0-37,4); wśród pacjentów, którzy ukończyli zaplanowane leczenie: VEN+R – mediana 24,8 miesiąca, B+R – mediana 22,1 miesiąca [analiza główna <i>Seymour 2018</i>] 36,0 [analiza zaktualizowana <i>Kater 2019</i>] 48 [analiza zaktualizowana <i>Kater 2020</i>] 59,2 [analiza zaktualizowana <i>Seymour 2022</i>]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza główna – ocena IRC ▪ ostatnia analiza zaktualizowana – wyłącznie ocena lokalna (<i>Seymour 2022</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza zaktualizowana po 59,2 miesiącach obserwacji (<i>Seymour 2022</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ analiza w momencie oceny głównej PFS – ocena IRC i lokalna

IC terapia wybrana przez badaczy (z ang. *investigator choice*), IDEL+R/ B+R;

[^] jeśli podano;

[‡] dostępny wyłącznie abstrakt konferencyjny.

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

Tabela 53. Opcja *cross-over* w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.

Nazwa	Dostępność opcji <i>cross-over</i>	Możliwy kierunek zmiany leczenia	Reguła zmiany leczenia
<i>ASCEND</i>	TAK	IC → AKA	Po progresji potwierdzonej centralnie (IRC); leczenie możliwe do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.
<i>MURANO</i>	TAK ¹	B+R → VEN+R	Po progresji.

1 na podstawie opisu przedstawionego w publikacji *Kater 2020 – cross-over* umożliwiono aktualizacją protokołu badania obowiązującą od marca 2018 r.

7.3 Zakres przeprowadzonych analiz

W porównaniu pośrednim uwzględniono najważniejsze punkty końcowe oceny skuteczności: PFS, OS oraz ORR, a także ocenę bezpieczeństwa.

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VEN+R wykonano porównanie pośrednie poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej badań.

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie oceny PFS w analizie badaczy, jak i OS w populacji ogólnej badania oraz w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*. Ocena PFS w ocenie IRC oraz ORR była możliwa jedynie dla ogólnej populacji analizowanych badań, z tym, że dla ORR wykonano podział na ocenę lokalną przez badaczy, jak i analizę danych przez niezależną komisję. Analizy przeprowadzono dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji, dostępnych w ramach poszczególnych ocenianych punktów końcowych.

W badaniu *ASCEND* grupę kontrolną stanowiła terapia z wyboru lekarza (IC), na którą składały się terapie B+R (36/155 chorych, 23%) oraz IDE+R (119/155, 77%), podczas gdy w grupie kontrolnej badania *MURANO* oceniano schemat B+R. Ponieważ jedynie wyniki oceny PFS zostały przedstawione osobno dla chorych otrzymujących określony schemat w ramieniu kontrolnym badania *ASCEND*, konieczne było założenie równoważności terapii B+R oraz IDE+R, aby móc wykonać porównanie pośrednie dla pozostałych punktów końcowych, co mogło stanowić ograniczenie dla przeprowadzanych obliczeń (zostało to przedyskutowane w rozdziale poświęconym ograniczeniom analizy). Przeprowadzono analizy wrażliwości, uwzględniające wpływ uwzględnienia wyników dla całej grupy kontrolnej badania *ASCEND* (leczenie z wyboru lekarza, IC).

7.4 Skuteczność kliniczna

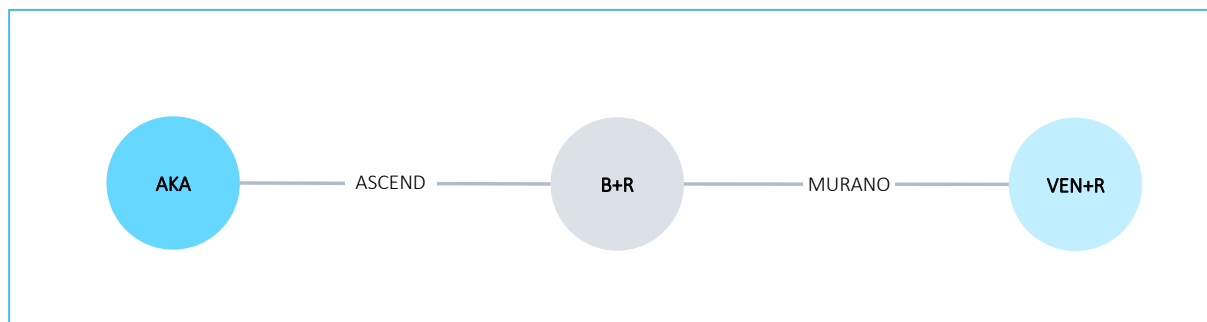
7.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC)

7.4.1.1 Populacja ogólna

7.4.1.1.1 Analiza podstawowa

Na wykresie poniżej przedstawiono zależności między grupami interwencji obu włączonych badań, które uwzględniono w porównaniu pośrednim przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC w populacji ogólnej chorych na oporną lub nawrotową białaczką limfocytową. W obliczeniach uwzględniono dwa badania, *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające porównać pośrednio akalabrutynib z terapią skojarzoną wenetoklaksu i rytuksymabu przez wspólny komparator B+R.

Wykres 16. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs B+R, HR (95% CI)	VEN+R vs B+R, HR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2020</i> (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,36 (0,19; 0,69)	0,19 (0,13; 0,28)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,89 (0,89; 4,01); NS*</u>	

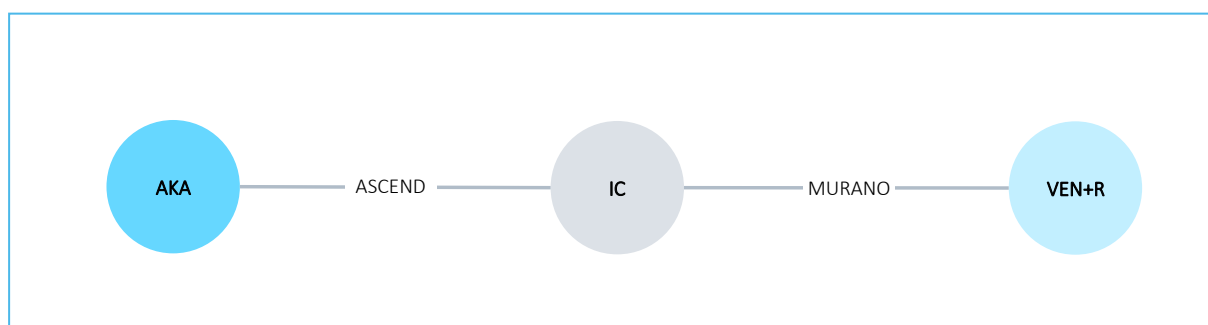
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie IRC, HR = 1,89 (95% CI: 0,89; 4,01).

7.4.1.1.2 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości nr 1 testowano, w jaki sposób na wyniki podstawowego wariantu obliczeń wpłynie założenie, że cała grupa kontrolna badania *ASCEND* (tzn. pacjenci otrzymujący ogólnie leczenie z wyboru lekarza, IC) będzie reprezentowała efekt terapeutyczny B+R, co umożliwiło uwzględnienie danych dla większej liczby pacjentów z badania *ASCEND*. Podejście to zakładało, że terapie B+R oraz IDE+R, stosowane w ramieniu IC badania *ASCEND*, są równoważne.

Wykres 17. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w poniższej tabeli. Wspólną grupę kontrolną leczenia oznaczono

w tym porównaniu jako IC – w próbie *ASCEND* była to grupa obejmująca pacjentów leczonych schematami B+R oraz IDE+R, natomiast w badaniu *MURANO* – leczonych schematem B+R.

Tabela 55. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs IC, HR (95% CI)	VEN+R vs IC, HR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2020</i> (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,31 (0,20; 0,49)	0,19 (0,13; 0,28)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,63 (0,90; 2,94); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

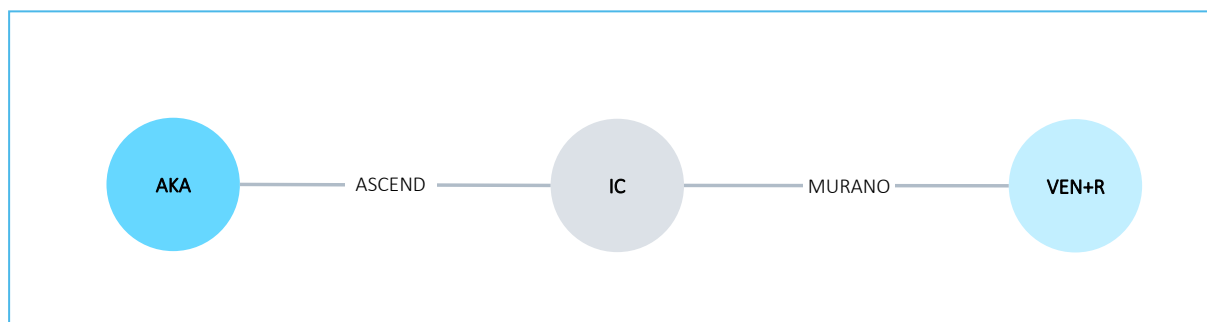
Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną, co analiza podstawowa – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami AKA oraz VEN+R w analizie PFS w ocenie niezależnej komisji, HR = 1,63 (95% CI: 0,90; 2,94).

7.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy

7.4.2.1 Chorzy bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*

W przypadku analizy PFS w ocenie badaczy w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53* uwzględniono badania *ASCEND* oraz *MURANO*. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC). Zależności między interwencjami obu uwzględnionych badań prezentuje wykres poniżej.

Wykres 18. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy, podgrupa chorych bez delekcji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w podgrupie chorych bez delekcji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*.

Źródło danych	AKA vs IC, HR (95% CI)	VEN+R vs IC, HR (95% CI)
Brak delekcji 17p i/lub mutacji genu <i>TP53</i>		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,30 (0,20; 0,44)	0,17 (0,11; 0,25)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,765 (0,999; 3,118); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych bez delekcji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy docelowymi analizowanymi grupami pod względem PFS w ocenie badaczy, HR = 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118).

7.4.2.2 Populacja ogólna

7.4.2.2.1 Analiza podstawowa

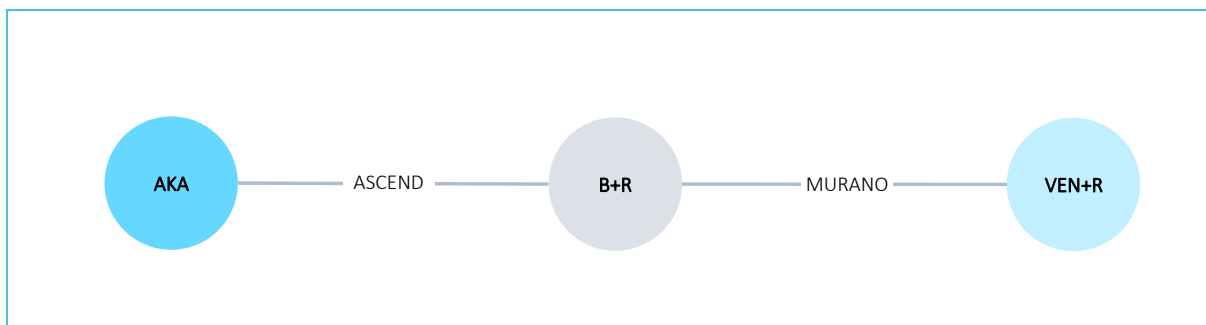
Na wykresie poniżej przedstawiono zależności między grupami interwencji obu włączonych badań, które uwzględniono w porównaniu pośrednim przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w populacji ogólnej chorych na oporną lub nawrotową białaczkę limfocytową. W obliczeniach

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delekcji 17p lub mutacji w genie *TP53*

uwzględniono dwa badania, *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające porównać pośrednio akalabrutynib z terapią skojarzoną wenetoklaksu i rytuksymabu przez wspólny komparator B+R.

Wykres 19. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs B+R, HR (95% CI)	VEN+R vs B+R, HR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia</i> 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour</i> 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,24 (0,16; 0,38)	0,19 (0,15; 0,26)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,26 (0,76; 2,11); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

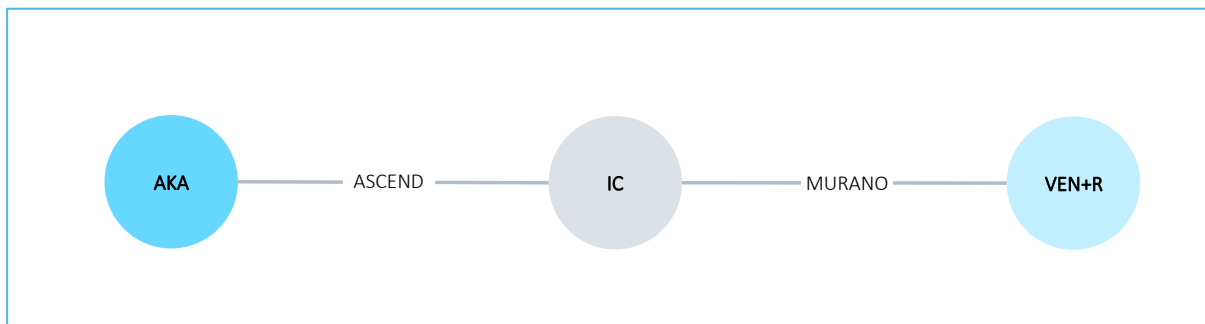
W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badaczy, HR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,11).

7.4.2.2.2 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości nr 1 testowano, w jaki sposób na wyniki podstawowego wariantu obliczeń wpłynie założenie, że cała grupa kontrolna badania *ASCEND* (tzn. pacjenci otrzymujący ogólnie leczenie z wyboru lekarza, IC) będzie reprezentowała efekt terapeutyczny B+R, co umożliwiło uwzględnienie danych

dla większej liczby pacjentów z badania *ASCEND*. Podejście to zakładało, że terapie B+R oraz IDE+R, stosowane w ramieniu IC badania *ASCEND*, są równoważne.

Wykres 20. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy, populacja ogólna badań (analiza wrażliwości 1).



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w poniższej tabeli. Wspólną grupę kontrolną leczenia oznaczono w tym porównaniu jako IC – w próbie *ASCEND* była to grupa obejmująca pacjentów leczonych schematami B+R oraz IDE+R, natomiast w badaniu *MURANO* – leczonych schematem B+R.

Tabela 58. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs IC, HR (95% CI)	VEN+R vs IC, HR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,28 (0,20; 0,38)	0,19 (0,15; 0,26)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,47 (0,97; 2,25); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

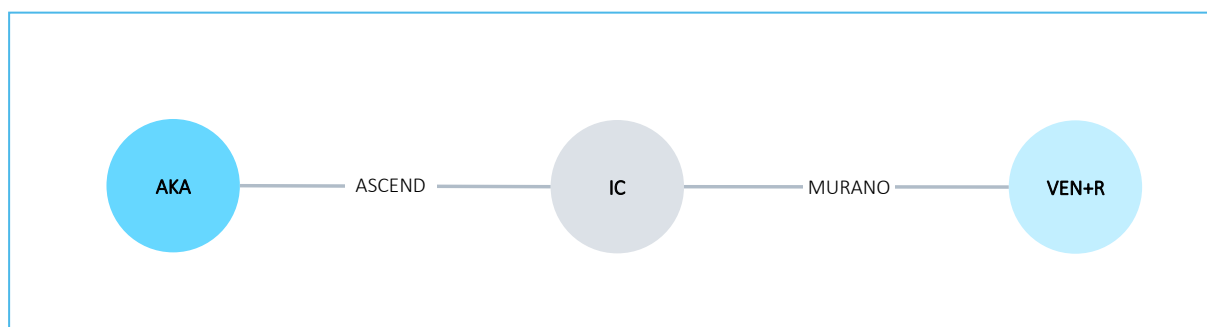
Analiza wrażliwości wskazywała na taki sam kierunek efektu oraz istotność statystyczną, co analiza podstawowa – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapiami AKA oraz VEN+R w analizie PFS w ocenie badaczy, HR = 1,47 (95% CI: 0,97; 2,25).

7.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

7.4.3.1 Chorzy bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*

W przypadku analizy OS w ocenie badaczy w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53* uwzględniono badania *ASCEND* oraz *MURANO*. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC). Zależności między interwencjami obu uwzględnionych badań prezentuje wykres poniżej.

Wykres 21. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w analizie przeżycia całkowitego (OS), podgrupa chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*.

Źródło danych	AKA vs IC, HR (95% CI)	VEN+R vs IC, HR (95% CI)
Brak delecji 17p i/lub mutacji genu <i>TP53</i>		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,56 (0,33; 0,94)	0,25 (0,13; 0,50)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>2,24 (0,95; 5,26); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy docelowymi analizowanymi grupami pod względem OS, HR = 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26).

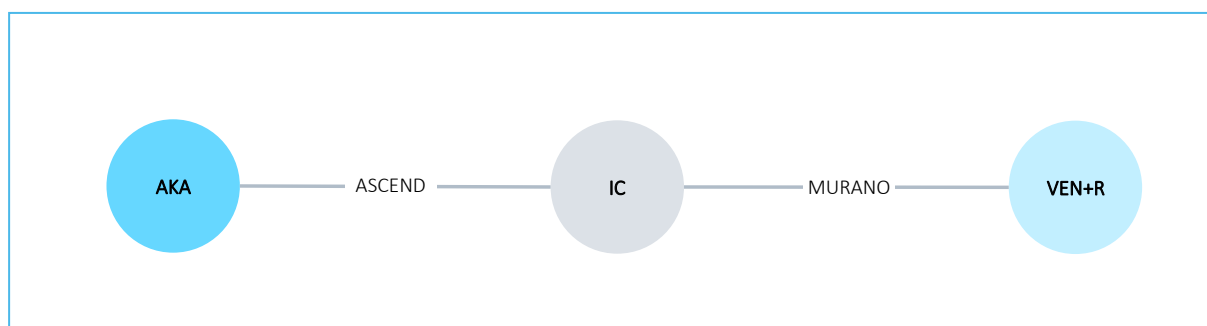
Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

7.4.3.2 Populacja ogólna

Sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w tych badaniach podsumowano na wykresie poniżej. Uwzględniono w niej dwa badania: *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające na porównanie pośrednie terapii AKA oraz VEN+R. Porównanie przeprowadzono w ogólnej populacji uwzględnionych badań. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC).

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie przeżycia całkowitego (OS), populacja ogólna badań.



Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 60. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs IC, HR (95% CI)	VEN+R vs IC, HR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,69 (0,46; 1,04)	0,40 (0,26; 0,62)
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)	<u>1,73 (0,95; 3,13); NS*</u>	

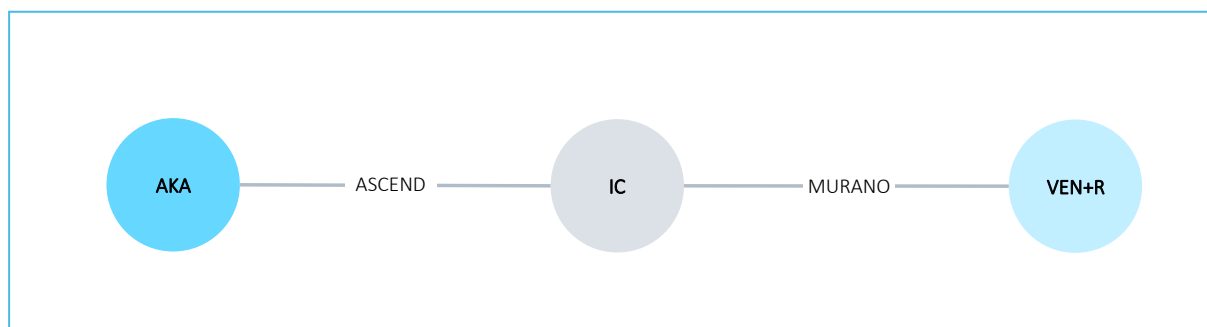
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu chorych leczonych AKA w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię VEN+R: HR = 1,73 (95% CI: 0,95; 3,13).

7.4.4 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji

Na wykresie poniżej podsumowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą Buchera dla oceny prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji. Uwzględniono dwa badania: *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające na porównanie terapii AKA oraz VEN+R. Porównanie przeprowadzono w ogólnej populacji uwzględnionych badań. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC).

Wykres 23. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).



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

Tabela 61. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR w ocenie niezależnej komisji, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).

Badanie	Źródło danych	Interwencja	ORR, n/N (%)
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2020</i>	AKA	126/155 (81,3%)
		IC	117/155 (75,5%)
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	179*/194 (92,3%)
		IC	141*/195 (72,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w poniższej tabeli. Wspólną grupę kontrolną leczenia oznaczono

w tym porównaniu jako IC – w próbie *ASCEND* była to grupa obejmująca pacjentów leczonych schematami B+R oraz IDE+R, natomiast w badaniu *MURANO* – leczonych schematem B+R.

Tabela 62. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).

Źródło danych	AKA vs IC, RB (95% CI)	VEN+R vs IC, RB (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2020</i> (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,08 (0,96; 1,21)*	1,28 (1,16; 1,40)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RB (95% CI)	<u>0,84 (0,73; 0,98); IS*</u>	

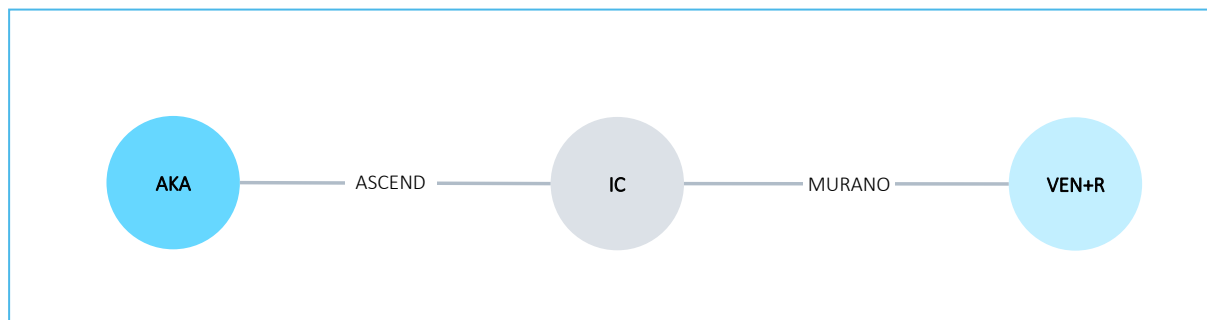
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie jest z namiennie, o 16% niższa podczas terapii AKA w porównaniu do VEN+R, RB = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98).

7.4.5 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza

Na wykresie poniżej podsumowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą Buchera dla oceny prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie badacza. Uwzględniono dwa badania: *ASCEND* oraz *MURANO*, pozwalające na porównanie terapii AKA oraz VEN+R. Porównanie przeprowadzono w ogólnej populacji uwzględnionych badań. W przypadku badania *ASCEND*, dostępne dane pozwoliły na ocenę jedynie w całej grupie kontrolnej badania, otrzymującej terapię z wyboru lekarza (IC).

Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie badacza, populacja ogólna badań.



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

Tabela 63. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR w ocenie badacza, populacja ogólna badań.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	ORR, n/N (%)
ASCEND	Ghia 2022	AKA	128/155 (83%)
		IC	130/155 (84%)
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	181*/194 (93,3%)
		IC	132*/195 (67,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane wyjściowe z poszczególnych badań, które zostały wykorzystane oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w poniższej tabeli. Wspólną grupę kontrolną leczenia oznaczono w tym porównaniu jako IC – w próbie ASCEND była to grupa obejmująca pacjentów leczonych schematami B+R oraz IDE+R, natomiast w badaniu MURANO – leczonych schematem B+R.

Tabela 64. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie badacza w populacji ogólnej badań.

Źródło danych	AKA vs IC, RB (95% CI)	VEN+R vs IC, RB (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,98 (0,89; 1,09)*	1,38 (1,24; 1,53)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RB (95% CI)	<u>0,71 (0,62; 0,83); IS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie jest istotnie, o 29% niższa podczas terapii AKA w porównaniu do VEN+R, RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83).

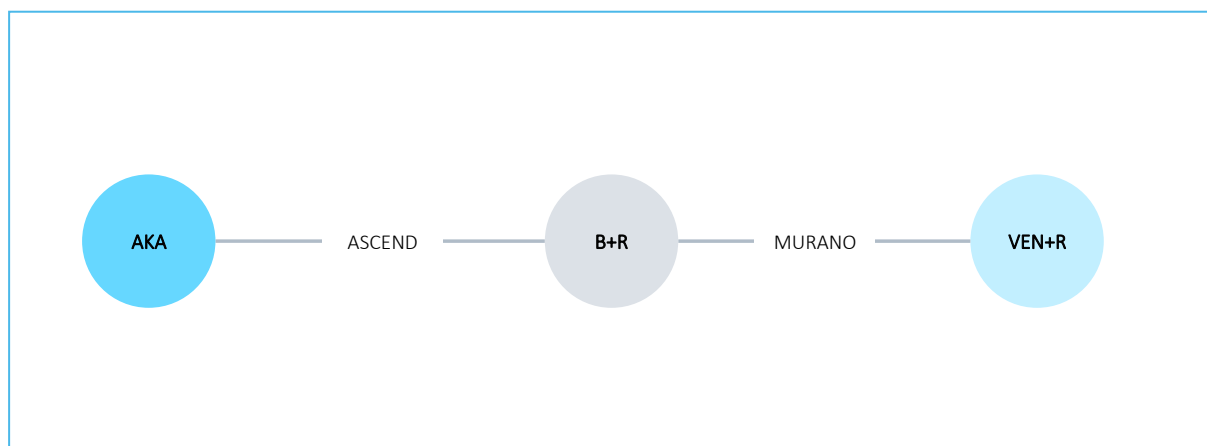
7.5 Bezpieczeństwo

U chorych na nawrotową lub oporną CLL porównanie akalabrutynibu (AKA) z ibrutynibem (IBR) przeprowadzono na podstawie wyników badania *ELEVATE-RR* bezpośrednio porównującego obydwa leki, natomiast porównanie AKA z wenetoklaksem + rytuksymabem (VEN+R) zostało wykonane w sposób pośredni, ze względu na brak badania bezpośredniego porównującego obydwie terapie. Porównanie pośrednie wykonano poprzez wspólny komparator, terapię bendamustyną + rytuksymab (B+R), w którym wykorzystano dane z dwóch badań: *ASCEND*, porównującego AKA z terapią z wyboru lekarza (jedną z opcji było skojarzenie B+R, dla którego dostępnego były wyniki oceny bezpieczeństwa), i *MURANO*, porównującego skojarzenie B+R z VEN+R. Ocenę bezpieczeństwa zaplanowano dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji, dla zdarzeń niepożądanych powtarzających się w obydwu badaniach. Planowano przeprowadzenie porównania pośredniego dla częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), ciężkich (*serious*) AEs, AEs o nasileniu 3-4 stopnia, AEs klinicznego zainteresowania oraz AEs prowadzących do zgonu, a także dla poszczególnych AEs.

Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2020* (mediana okresu obserwacji 16,1 miesięcy) oraz publikacji *Ghia 2022* (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata, natomiast informacje dla badania *MURANO* zaczerpnięto z publikacji *Seymour 2018* (okres obserwacji o medianie 23,8 miesięcy) oraz z publikacji *Seymour 2022* (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiąca).

Sieć zależności, którą tworzyły dla każdego ocenianego zdarzenia niepożądanego uwzględnionych badań podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 25. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.



Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera przedstawiono w rozdziałach poniżej.

7.5.1 SAEs

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania SAEs w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2020*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 65. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				N	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	70	154	45%	9	35	26%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	90	194	46,4%	81	188	43,1%

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; SAEs w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia</i> 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour</i> 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,77 (0,98; 3,19)*	1,08 (0,86; 1,35)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,64 (0,87; 3,08); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania SAEs między AKA a VEN+R, RR = 1,64 (95% CI: 0,87; 3,08).

7.5.1.1 Ciężkie zapalenie płuc

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia* 2020, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour* 2018.

Tabela 67. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	8	154	5%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	16	194	8,2%	15	188	8,0%

Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ciężkie zapalenie płuc w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2020 (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: Seymour 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,82 (0,23; 14,07)*	1,03 (0,53; 2,03)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,76 (0,20; 15,17); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania ciężkiego zapalenia płuc w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL leczonych akalabrutynibem była podobna w odniesieniu do takich pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks i rytuksymab, RR = 1,76 (95% CI: 0,20; 15,17).

7.5.1.2 Gorączka o ciężkim przebiegu

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2020, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2018.

Tabela 69. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	1	154	1%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	5	194	2,6%	13	188	6,9%

Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; gorączka o ciężkim przebiegu w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2020 (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: Seymour 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,23 (0,01; 3,55)*	0,37 (0,14; 1,03)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,61 (0,03; 11,39); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku występowania gorączki o ciężkim przebiegu między AKA a VEN+R, RR = 0,61 (95% CI: 0,03; 11,39).

7.5.1.3 Ciężka niedokrwistość

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania ciężkiej niedokrwistości w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2020, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2018.

Tabela 71. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2020	AKA	B+R	1	154	1%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	3	194	1,5%	5	188	2,7%

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ciężka niedokrwistość w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2020</i> (mediana okresu obserwacji 16,1 miesiąca [zakres: 0,03-22,4])		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,23 (0,01; 3,55)*	0,58 (0,14; 2,40)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,39 (0,02; 8,60); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku występowania ciężkiej niedokrwistości między AKA a VEN+R, RR = 0,39 (95% CI: 0,02; 8,60).

7.5.2 AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia

Ponieważ w próbie ASCEND, która jest badaniem, w którym stosowano AKA analizowano AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia taką nazwę przyjęto w niniejszym rozdziale także dla zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia, które oceniano w próbie MURANO. Zestawienie takich danych stanowi podejście konserwatywne, gdyż liczby i odsetki chorych z danym AE w badaniu ASCEND mogły w porównaniu do próby MURANO obejmować także chorych, u których nastąpił zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, czyli AEs w 5 stopniu nasilenia.

7.5.2.1 Ogółem

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby MURANO z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	104	154	68%	17	35	49%
MURANO	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	130	194	67,0%	104	188	55,3%

Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; AEs ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,39 (0,97; 1,99)*	1,21 (1,03; 1,42)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,15 (0,77; 1,70); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko występowania AEs ≥ 3 stopnia nasilenia nie było istotnie różne między obu analizowanymi interwencjami, RR = 1,15 (95% CI: 0,77; 1,70).

7.5.2.2 Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii o nasileniu ≥ 3 stopnia w populacji ogólnej chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby MURANO z publikacji *Seymour 2022*.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Tabela 75. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	29	154	19%	11	35	31%
MURANO	Seymour 2022	VEN+R	B+R	115	194	59,3%	76	188	40,4%

Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,60 (0,33; 1,08)*	1,47 (1,19; 1,81)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,41 (0,22; 0,76); IS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie akalabrutynibu w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania neutropenii o nasileniu 3-4 stopnia w porównaniu z zastosowaniem terapii VEN+R, RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76).

7.5.2.3 Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2022.

Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	15	154	10%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2022	VEN+R	B+R	10	194	5,2%	15	188	8,0%

Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	3,41 (0,47; 24,96)*	0,65 (0,30; 1,40)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>5,28 (0,62; 44,67); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia między AKA a VEN+R, RR = 5,28 (95% CI: 0,62; 44,67).

7.5.2.4 Niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2022.

Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	20	154	13%	3	35	9%
MURANO	Seymour 2022	VEN+R	B+R	21	194	10,8%	26	188	13,8%

Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	1,52 (0,48; 4,82)*	0,78 (0,46; 1,34)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,94 (0,54; 6,93); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL leczonych akalabrutynibem była podobna w odniesieniu do takich pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks i rytuksymab, RR = 1,94 (95% CI: 0,54; 6,93).

7.5.2.5 Trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania trombocytopenii ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2022.

Tabela 81. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	6	154	4%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2022	VEN+R	B+R	12	194	6,2%	19	188	10,1%

Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	1,36 (0,17; 10,97)*	0,61 (0,31; 1,23)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>2,23 (0,25; 20,06); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku występowania zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia między AKA a VEN+R, RR = 2,23 (95% CI: 0,25; 20,06).

7.5.2.6 Reakcje związane z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania reakcji związanych z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2022.

Tabela 83. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania reakcji związanych z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	0	154	0%	1	35	3%
MURANO	Seymour 2022	VEN+R	B+R	4	194	2,1%	10	188	5,3%

Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; reakcje związane z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2022 (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,077 (0,003; 1,862)*	0,388 (0,124; 1,215)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,200 (0,007; 5,859); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania reakcji związanych z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej chorych na nawrotową/oporną CLL leczonych akalabrutynibem była podobna w odniesieniu do takich pacjentów, którzy otrzymywali wenetoklaks i rytuksymab, RR = 0,200 (95% CI: 0,007; 5,859).

7.5.3 AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia

W publikacji Ghia 2022 do badania ASCEND odnaleziono informacje na temat częstości występowania AEs o znaczeniu klinicznym. Choć w próbie MURANO nie zdefiniowano takiej kategorii zdarzeń niepołączonych, jednak odnaleziono informacje na temat AEs, które odpowiadały tym, ocenianym w badaniu ASCEND.

Ponieważ w próbie ASCEND, która jest badaniem, w którym stosowano AKA analizowano AEs o znaczeniu klinicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia taką nazwę przyjęto w niniejszym rozdziale także dla podobnych zdarzeń w 3-4 stopniu nasilenia, które oceniano w próbie MURANO. Zestawienie takich danych stanowi podejście konserwatywne, gdyż liczby i odsetki chorych z danym AE w badaniu ASCEND mogły w

porównaniu do próby *MURANO* obejmować także chorych, u których nastąpił zgon z powodu zdarzeń niepożądanych, czyli AEs w 5 stopniu nasilenia.

7.5.3.1 Wtórny nowotwór złośliwy

Informacje z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania wtórnego nowotworu złośliwego w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Dane na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2022*.

Tabela 85. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wtórnego nowotworu złośliwego, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	13	154	8%	2	35	6%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2022</i>	VEN+R	B+R	30	194	15,5%	24	188	12,8%

Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; wtórny nowotwór złośliwy w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	1,48 (0,35; 6,25)*	1,21 (0,74; 1,99)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,22 (0,27; 5,61); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania wtórnego nowotworu złośliwego między AKA a VEN+R, RR = 1,22 (95% CI: 0,27; 5,61).

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

7.5.3.2 Zespół rozpadu guza

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zespołu rozpadu guza w populacji ogólnej u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2022*.

Tabela 87. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zespołu rozpadu guza, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	1	154	1%	0	35	0%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2022</i>	VEN+R	B+R	6	194	3,1%	2	188	1,1%

Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zespół rozpadu guza w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2022</i> (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiące [zakres: 0-71,5])	0,70 (0,03; 16,76)*	2,91 (0,59; 14,22)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,24 (0,01; 8,38); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku występowania zespołu rozpadu guza między AKA a VEN+R, RR = 0,24 (95% CI: 0,01; 8,38).

7.5.4 Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia

7.5.4.1 Neutropenia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	37	154	24%	12	35	34%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	118	194	60,8%	83	188	44,1%

Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; neutropenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,70 (0,41; 1,20)*	1,38 (1,13; 1,68)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,51 (0,29; 0,90); IS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia neutropenii było znacznie, o 49% niższe podczas terapii akalabrutynibem w porównaniu do leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem, RR = 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90).

7.5.4.2 Ból głowy

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania bólu głowy w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 91. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania bólu głowy, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	36	154	23%	0	35	0%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	21	194	10,8%	19	188	10,1%

Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ból głowy w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	16,95 (1,07; 269,78)*	1,07 (0,60; 1,93)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>15,83 (0,94; 267,89); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania bólu głowy między analizowanymi interwencjami, RR = 15,83 (95% CI: 0,94; 267,89).

7.5.4.3 Biegunka

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania biegunki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby MURANO z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	33	154	21%	5	35	14%
MURANO	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	77	194	39,7%	31	188	16,5%

Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; biegunka w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,50 (0,63; 3,57)*	2,41 (1,67; 3,47)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,62 (0,24; 1,60); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości pojawiania się biegunki między AKA a VEN+R były nieznamiennie, RR = 0,62 (95% CI: 0,24; 1,60).

7.5.4.4 Zakażenie górnych dróg oddechowych

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak

i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby MURANO z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	31	154	20%	4	35	11%
MURANO	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	43	194	22,2%	29	188	15,4%

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zakażenie górnych dróg oddechowych w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,76 (0,66; 4,67)*	1,44 (0,94; 2,20)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,23 (0,42; 3,55); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych między AKA a VEN+R były nieistotne statystycznie, RR = 1,23 (95% CI: 0,42; 3,55).

7.5.4.5 Zapalenie płuc

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia płuc w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby MURANO z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja		Kontrola			
				n	N	n	N		
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	30	154	19%	2	35	6%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	18	194	9,3%	22	188	11,7%

Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie płuc w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	3,41 (0,85; 13,60)*	0,79 (0,44; 1,43)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>4,30 (0,96; 19,35); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia płuc między analizowanymi interwencjami, RR = 4,30 (95% CI: 0,96; 19,35).

7.5.4.6 Niedokrwistość

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania niedokrwistości w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2018.

Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości, choroby na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	27	154	18%	4	35	11%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	30	194	15,5%	43	188	22,9%

Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; niedokrwistość w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,53 (0,57; 4,10)*	0,68 (0,44; 1,03)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>2,27 (0,78; 6,62); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia niedokrwistości nie różniło się między terapią akalabrutynibem, a leczeniem wene-toklaksem i rytuksymabem, RR = 2,27 (95% CI: 0,78; 6,62).

7.5.4.7 Kaszel

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania kaszlu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2018.

Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	27	154	18%	2	35	6%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	35	194	18%	31	188	16,5%

Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; kaszel w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: Ghia 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: Seymour 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	3,07 (0,77; 12,30)*	1,09 (0,70; 1,70)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>2,80 (0,65; 12,03); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania kaszlu między analizowanymi interwencjami, RR = 2,80 (95% CI: 0,65; 12,03).

7.5.4.8 Gorączka

Dane z badań ASCEND i MURANO umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania gorączki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ASCEND pochodzą z publikacji Ghia 2022, a informacje z próby MURANO z publikacji Seymour 2018.

Tabela 103. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	25	154	16%	6	35	17%

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	29	194	14,9%	38	188	20,2%

Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; gorączka w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia</i> 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour</i> 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,95 (0,42; 2,13)*	0,74 (0,48; 1,15)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,28 (0,48; 1,15); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania gorączki między AKA a VEN+R były nieistotne statystycznie, RR = 1,28 (95% CI: 0,48; 1,15).

7.5.4.9 Trombocytopenia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania trombocytopenii w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia* 2022, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour* 2018.

Tabela 105. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ASCEND	Ghia 2022	AKA	B+R	20	154	13%	5	35	14%
MURANO	Seymour 2018	VEN+R	B+R	26	194	13,4%	42	188	22,3%

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Tabela 106. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; trombocytopenia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,91 (0,37; 2,26)*	0,60 (0,38; 0,94)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,52 (0,55; 4,17); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania trombocytopenii między analizowanymi interwencjami, RR = 1,52 (95% CI: 0,55; 4,17).

7.5.4.10 Zapalenie oskrzeli

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia oskrzeli w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 107. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia oskrzeli, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N		n	N	
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	19	154	12%	3	35	9%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	20	194	10,3%	13	188	6,9%

Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie oskrzeli w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,44 (0,45; 4,60)*	1,49 (0,76; 2,91)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,97 (0,25; 3,69); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania zapalenia oskrzeli między AKA a VEN+R były nieznamiennie statystycznie, RR = 0,97 (95% CI: 0,25; 3,69).

7.5.4.11 Zmęczenie

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zmęczenia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 109. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	19	154	12%	8	35	23%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	34	194	17,5%	39	188	20,7%

Tabela 110. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; biegunka w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia</i> 2022 (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour</i> 2018 (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,54 (0,26; 1,13)*	0,84 (0,56; 1,28)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,64 (0,27; 1,49); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości pojawiania się biegunki między AKA a VEN+R były nieznamiennie, RR = 0,64 (95% CI: 0,27; 1,49).

7.5.4.12 Nudności

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania nudności w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia* 2022, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour* 2018.

Tabela 111. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja		Kontrola			
				n	N	n	N		
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia</i> 2022	AKA	B+R	13	154	8%	7	35	20%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour</i> 2018	VEN+R	B+R	41	194	21,1%	64	188	34%

Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; nudności w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,42 (0,18; 0,98)*	0,62 (0,44; 0,87)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,68 (0,27; 1,68); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nudności między analizowanymi interwencjami, RR = 0,68 (95% CI: 0,27; 1,68).

7.5.4.13 Reakcje związane z wlewem

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania reakcji związanych z wlewem w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 113. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania reakcji związanych z wlewem, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	1	154	1%	8	35	23%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	16	194	8,2%	45	188	23,9%

Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; reakcje związanych z wlewem w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,028 (0,004; 0,220)*	0,345 (0,202; 0,588)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,082 (0,010; 0,683); IS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem było istotnie, o około 92% mniejsze podczas terapii między AKA w porównaniu do leczenia VEN+R, RR = 0,082 (95% CI: 0,010; 0,683).

7.5.4.14 Wysypka

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania wysypki w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 115. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N		n	N	
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	15	154	10%	2	35	6%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	14	194	7,2%	24	188	12,8%

Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; wysypka w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,70 (0,41; 7,12)*	0,57 (0,30; 1,06)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>3,02 (0,63; 14,36); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania wysypki między analizowanymi interwencjami, RR = 3,02 (95% CI: 0,63; 14,36).

7.5.4.15 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 117. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	13	154	8%	1	35	3%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	22	194	11,3%	10	188	5,3%

Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie śluzówki nosa i gardła w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	2,95 (0,40; 21,84)*	2,13 (1,04; 4,38)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>1,39 (0,17; 11,62); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła między AKA a VEN+R były nieistotne statystycznie, RR = 1,39 (95% CI: 0,17; 11,62).

7.5.4.16 Zaparcia

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zaparcia w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 119. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	14	154	9%	5	35	14%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	27	194	13,9%	39	188	20,7%

Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zaparcia w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	0,64 (0,25; 1,65)*	0,67 (0,43; 1,05)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>0,95 (0,33; 2,72); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Różnice w częstości występowania zaparc między AKA a VEN+R były nieistotne statystycznie, RR = 0,95 (95% CI: 0,33; 2,72).

7.5.5 AEs prowadzące do zgonu

Dane z badań *ASCEND* i *MURANO* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania AEs prowadzących do zgonu w populacji ogólnej, u chorych na oporną/nawrotową CLL.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównania pośredniego metodą Buchera podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2022*, a informacje z próby *MURANO* z publikacji *Seymour 2018*.

Tabela 121. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ASCEND</i>	<i>Ghia 2022</i>	AKA	B+R	16	154	10,4%	2	35	5,7%
<i>MURANO</i>	<i>Seymour 2018</i>	VEN+R	B+R	10	194	5,2%	11	188	5,9%

Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; AEs prowadzące do zgonu w populacji ogólnej.

Źródło danych	AKA vs B+R, RR (95% CI)	VEN+R vs B+R, RR (95% CI)
Populacja ogólna		
AKA: <i>Ghia 2022</i> (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata)		
VEN+R: <i>Seymour 2018</i> (mediana okresu obserwacji 23,8 miesiąca [zakres: 0,0-37,4])	1,82 (0,44; 7,55)*	0,88 (0,38; 2,03)*
Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RR (95% CI)	<u>2,06 (0,40; 10,74); NS*</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko występowania AEs prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie między AKA a VEN+R, RR = 2,06 (95% CI: 0,40; 10,74).

8 Akalabrutynib *versus* wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

Ponieważ przedstawione w poprzednim rozdziale porównanie pośrednie metodą Buchera akalabrutynibu z wenetoklaksem i rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową na podstawie danych z prób *ASCEND* i *MURANO* cechuje się mniejszą wiarygodnością niż zestawienie interwencji *head-to-head*, zdecydowano się na włączenie porównań pośrednich korygowanych charakterystykami wyjściowymi MAIC, cechujących się większą wiarygodnością z uwagi na przeprowadzenie dopasowania analizowanych grup porównywanych interwencji, prezentujących porównanie AKA vs VEN+R przynajmniej w populacji ogólnej i umożliwiającących zweryfikowanie wniosków ze wspomnianego porównania pośredniego metodą Buchera. Opisano dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny oraz dokument *MAIC PBAC 2020* stanowiący część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, dostępną na stronie www.pbs.gov.au. W niniejszym rozdziale przedstawiono także wyniki w formie wykresów, które zaczerpnięto z tych publikacji.

8.1 Metodyka analiz MAIC

W obu wspomnianych analizach MAIC do przeprowadzenia pośredniego porównania AKA z VEN+R wykorzystano dane odpowiednio z badań *ASCEND* i *MURANO*. Przeprowadzenie dopasowania powyższych grup było ograniczone dostępnością charakterystyk wyjściowych pacjentów uczestniczących w tych próbach. W tabeli poniżej przedstawiono zmienne modyfikujące rokowanie i efekt leczenia, które wybrano do dopasowania – zaprezentowano informacje przed i po dopasowaniu z populacji ogólnej próby.

Tabela 123. Charakterystyki wyjściowe pacjentów – przed i po dopasowaniu; AKA vs VEN+R; badania *ASCEND vs MURANO (MAIC AstraZeneca 2020, MAIC PBAC 2020)*.

Charakterystyka [^]	Przed dopasowaniem			Po dopasowaniu		
	AKA (N = 150*)	VEN+R (N = 194)	P	AKA (N = 86)	VEN+R (N = 194)	P
Wiek ≥ 65 lat	94 (62,7%)	97 (50,0%)	< 0,05	■	■	■

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Charakterystyka [^]	Przed dopasowaniem			Po dopasowaniu		
	AKA (N = 150*)	VEN+R (N = 194)	p	AKA (N = 86)	VEN+R (N = 194)	p
Mężczyźni	105 (70,0%)	136 (71,0%) ^{^^}	0,93	■	■	■
Delecja 17p	27 (18,0%)	46 (26,6%) ^{^^}	0,08	■	■	■
Niezmutowane IGHV	117 (78,0%)	133 (68,3%) ^{^^}	0,06	■	■	■
Mutacja TP53	39 (26,0%)	49 (25,0%)	0,93	■	■	■
ECOG 0	58 (38,7%)	111 (57,2%)	< 0,0001	■	■	■
ECOG 1	75 (50,0%)	82 (42,3%)	0,19	■	■	■
ECOG 2	17 (11,3%)	1 (0,5%)	< 0,05	■	■	■
Wartość 3 lub 4 wg skali Rai	61 (40,7%)	45 (23,1%) ^{^^}	< 0,0001	■	■	■
1 linia wcześniejszego leczenia	79 (52,7%)	111 (57,2%)	0,47	■	■	■
2 linie wcześniejszego leczenia	38 (25,3%)	57 (29,4%)	0,47	■	■	■
≥ 3 linie wcześniejszego leczenia	33 (22,0%)	26 (13,4%)	0,68	■	■	■

* inna liczebność niż w grupie AKA z badania ASCEND (N = 155), gdyż dla części pacjentów niektóre wartości wyjściowe nie były dostępne;

[^] z uwagi na to, że w obu włączonych analizach MAIC charakterystyki pacjentów wybrane do dopasowania powtarzały się, przedstawiono bardziej szczegółowe informacje z dokumentu MAIC AstraZeneca 2020;

^{^^} niektóre percentyle nie pokrywają się z wartościami oczekiwanymi dla populacji z uwagi na brakujące dane – informacje były dostępne dla 67% chorych w przypadku oceny według w skali Rai, 89% dla analizy delecji 17p, 99% w przypadku oceny mutacji TP53 i 93% dla analizy niezmutowanego IGHV.

8.2 Wyniki

8.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki analiz MAIC porównujących AKA vs VEN+R w zakresie PFS. W obliczeniach wykorzystano dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca w badaniu ASCEND i 23,8 miesiąca w próbie MURANO. W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby po przeprowadzeniu dopasowania grup: ■

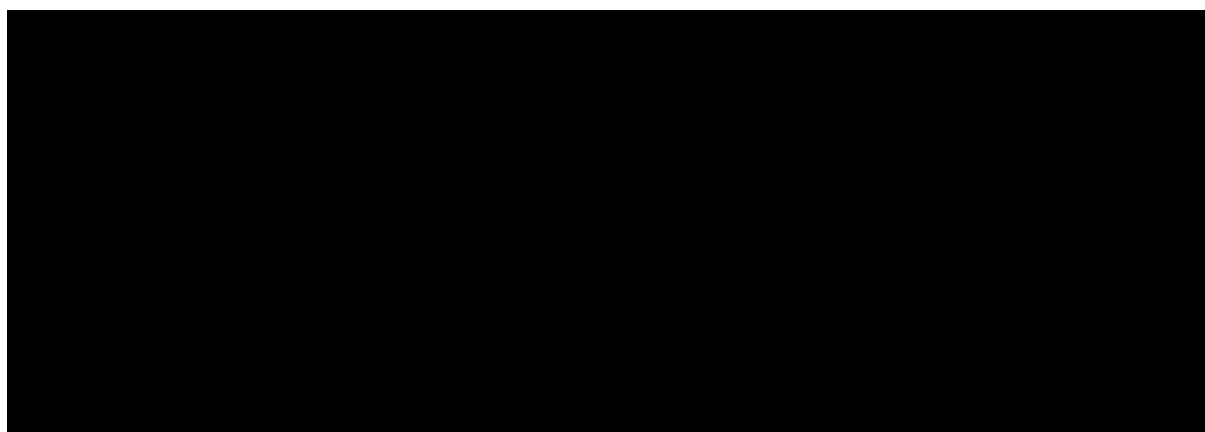
■ i HR = 1,62 (95% CI: 0,79; 3,30) w MAIC PBAC 2020.

Tabela 124. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.

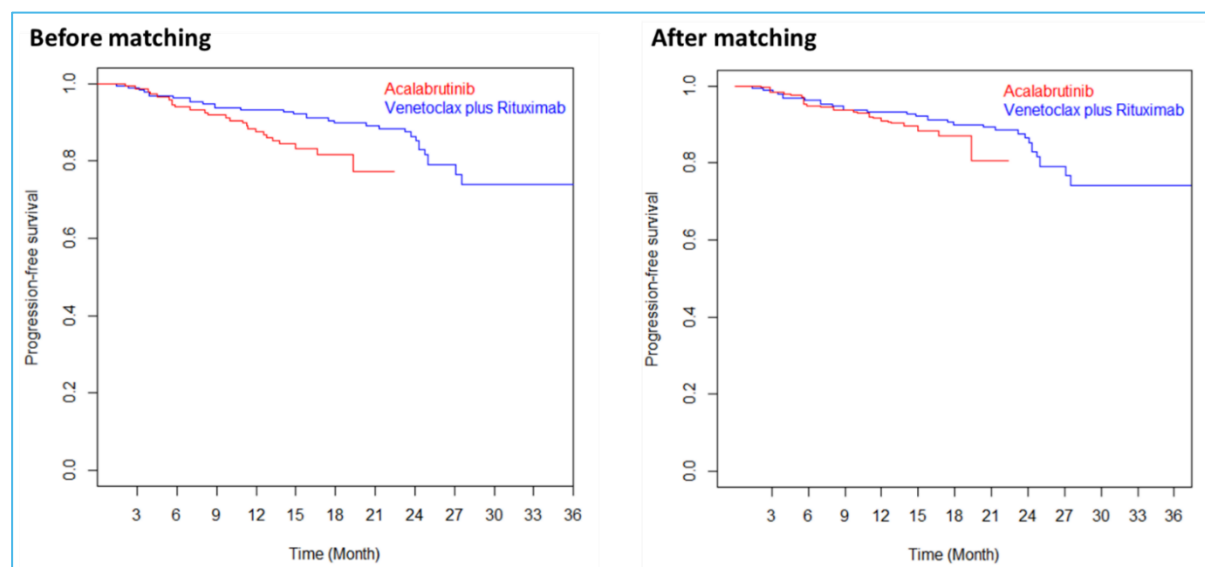
Przed dopasowaniem		Po dopasowaniu	
<i>MAIC AstraZeneca 2020; HR (95% CI), p</i>			
██████████	████	██████████	████
<i>MAIC PBAC 2020; HR (95% CI), p</i>			
2,19 (1,19; 4,03)	IS	1,62 (0,79; 3,30)	NS

Wyniki te zaprezentowano także w formie graficznej poniżej.

Wykres 26. ██████████



Wykres 27. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC PBAC 2020.



Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

8.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Kolejna tabela prezentuje wyniki włączonych analiz MAIC porównujących AKA vs VEN+R odnośnie do przeżycia całkowitego. W obliczeniach wykorzystane dane z mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca w badaniu *ASCEND* i 23,8 miesiąca w próbie *MURANO*. W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia całkowitego po przeprowadzeniu dopasowania grup: [REDACTED]

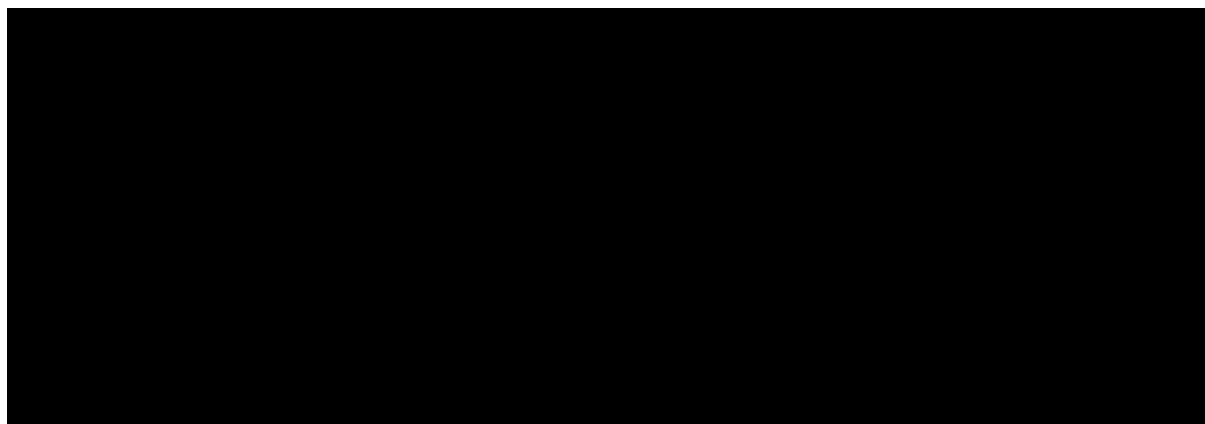
[REDACTED] i HR = 1,17 (95% CI: 0,49; 2,82) w *MAIC PBAC 2020*.

Tabela 125. Analizy MAIC – OS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; *MAIC AstraZeneca 2020* i *MAIC PBAC 2020*.

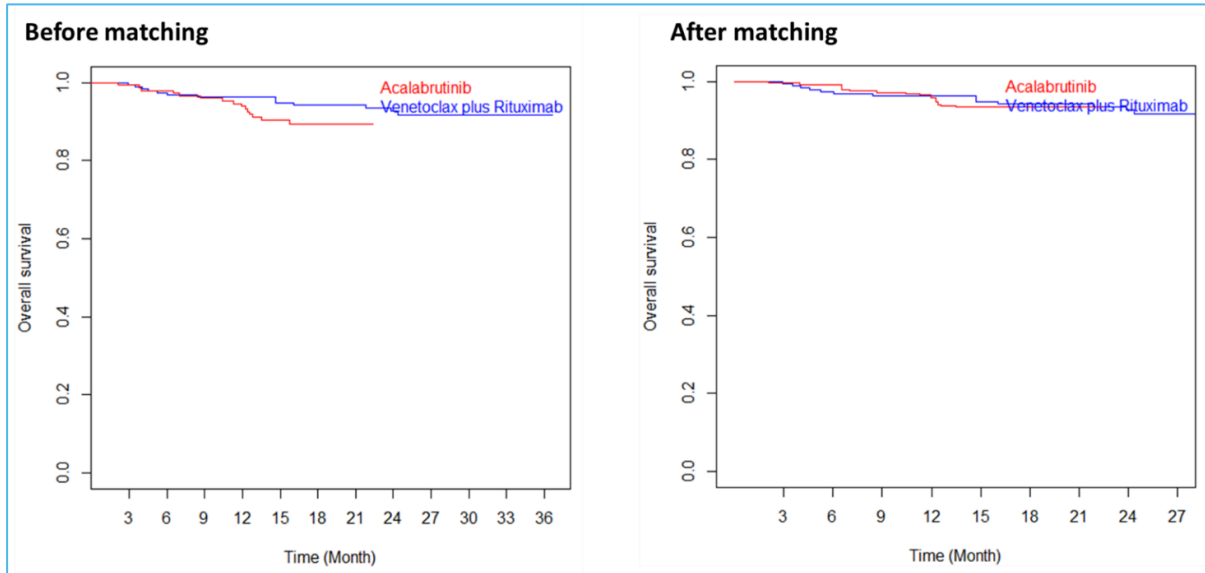
Przed dopasowaniem		Po dopasowaniu	
<i>MAIC AstraZeneca 2020; HR (95% CI), p</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>MAIC PBAC 2020; HR (95% CI), p</i>			
1,91 (0,87; 4,16)	NS	1,17 (0,49; 2,82)	NS

Wyniki te przedstawiono również na poniższych wykresach.

Wykres 28. [REDACTED]



Wykres 29. Analizy MAIC – OS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC PBAC 2020.



8.2.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

[Redacted text]

Tabela 126. Analiza MAIC – ORR (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020.

Przed dopasowaniem			Po dopasowaniu		
<i>MAIC AstraZeneca 2020; AKA vs VEN+R (%); RD (95% CI) [p.p.], p; OR (95% CI), p</i>					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8.2.4 Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text]

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence z dnia 14 czerwca 2023 roku (*ChPL Calquence 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%), uczucie zmęczenia (30,5%), ból stawów (26,9%), nudności (26,9%), zawroty głowy (23,8%) i zaparcia (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zidentyfikowano następujące działania niepożądane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących produkt Calquence w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence w zestawie danych zbiorczych wyniosła 26,2 miesiąca.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie z ich częstością występowania,

zaczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednią kategorię częstości występowania dla każdego działania niepożądanego zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($> 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 128. Działania niepożądane* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n = 1040) (ChPL Calquence 2023)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (22%)	0,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (10,7%)	0,3%
	Zapalenie płuc	Często (8,7%)	5,1%
	Zakażenie układu moczowego	Często (8,5%)	1,5%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często (7,4%)	0%
	Zapalenie oskrzeli	Często (7,6%)	0,3%
	Zakażenie wirusem opryszczki†	Często (5,9%)	0,7%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> †	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,1%)	0,1%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†	Bardzo często (12,2%)	4,1%
	Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak†	Często (6,6%)	0,5%
	SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry†	Często (6,5%)	3,8%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia†	Bardzo często (15,7%)	14,2%
	Niedokrwistość†	Bardzo często (13,8%)	7,8%
	Małopłytkowość†	Często (8,9%)	4,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,3%)	0,2%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza‡	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (37,8%)	1,1%

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE†
	Zawroty głowy	Bardzo często (13,4%)	0,2%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków†	Często (4,4%)	1,3%
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne†	Bardzo często (34,1%)	0%
	Stłuczenie	Bardzo często (21,7%)	0%
	Wybroczyny punktowe	Bardzo często (10,7%)	0%
	Wybroczyny	Często (6,3%)	0%
	Krwotok/krwiak†	Bardzo często (12,6%)	1,8%
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (2,3%)	0,6%
	Krwotok śródczaszkowy	Często (1%)	0,5%
	Krwawienie z nosa	Często (7%)	0,3%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (36,7%)	2,6%
	Nudności	Bardzo często (21,7%)	1,2%
	Zaparcia	Bardzo często (14,5%)	0,1%
	Wymioty	Bardzo często (13,3%)	0,9%
	Ból brzucha†	Bardzo często (12,5%)	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka†	Bardzo często (20,3%)	0,6%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe†	Bardzo często (33,1%)	1,5%
	Ból stawów	Bardzo często (19,1%)	0,7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (21,3%)	1,7%
	Astenia	Często (5,3%)	0,8%
Badania diagnostyczne‡ (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^Ω	Bardzo często (42,6%)	10,1%
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych ^Ω	Bardzo często (41,8%)	20,7%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^Ω	Bardzo często (31,1%)	6,9%

* Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) wersja 4.03.

† Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

‡ Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.

^Ω Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

¶ Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Tabela 129. Działania niepożądane* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=223)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (31,4%)	1,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (15,2%)	0,4%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często (13,5%)	0,4%
	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często (13%)	0,9%
	Zapalenie płuc	Bardzo często (10,8%)	5,4%
	Zapalenie oskrzeli	Często (9,9%)	0%
	Zakażenie wirusem opryszczki†	Często (6,7%)	1,3%
	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,9%)	0,1%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> †	Bardzo rzadko (0%)	0%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†	Bardzo często (13%)	4,0%
	Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak†	Często (7,6%)	0,4%
	SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry †	Często (6,3%)	3,6%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia†	Bardzo często (31,8%)	30%
	Małopłytkowość†	Bardzo często (13,9%)	9%
	Niedokrwistość†	Bardzo często (11,7%)	5,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza‡	Niezbyt często (1,8%)	1,3%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (43%)	0,9%
	Zawroty głowy	Bardzo często (23,8%)	0%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków†	Często (3,1%)	0,9%
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne†	Bardzo często (38,6%)	0%
	Stłuczenia	Bardzo często (27,4%)	0%
	Wybroczyny punktowe	Bardzo często (11,2%)	0%
	Wybroczyny	Często (3,1%)	0%

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE†
	Krwotok/krwiak†	Bardzo często (17,5%)	1,3%
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (3,6%)	0,9%
	Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często (0,9%)	0%
	Krwawienie z nosa	Często (8,5%)	0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (43,9%)	4,5%
	Nudności	Bardzo często (26,9%)	0%
	Zaparcia	Bardzo często (20,2%)	0%
	Wymioty	Bardzo często (19,3%)	0,9%
	Ból brzucha†	Bardzo często (14,8%)	1,3%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka†	Bardzo często (30,9%)	1,8%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy†	Bardzo często (44,8%)	2,2%
	Ból stawów	Bardzo często (26,9%)	1,3%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (30,5%)	1,8%
	Astenia	Często (7,6%)	0,4%
Badania diagnostyczne‡ (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych Ω	Bardzo często (57,4%)	35%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi Ω	Bardzo często (46,2%)	10,8%
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny Ω	Bardzo często (43,9%)	9%

* Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.

† Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

‡ Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.

Ω Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

¶ Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Spośród 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 10,8% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 6,7% pacjentów. Główne działania niepożądane to: neutropenia, biegunka i wymioty.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, 41% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 22% było w wieku 75 lat i starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Spośród 223 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących produktu Calquence w skojarzeniu z leczeniem obinutuzumabem, 47% było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 26% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku ≥ 65 lat i młodszymi.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu (Calquence), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji (URPL 2023).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono jedynie krótkie podsumowanie bezpieczeństwa preparatu Calquence, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tego leku. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (odnotowanymi u więcej niż u 1 na 5 pacjentów) są: zakażenia, ból głowy, biegunka, siniaki, bóle mięśniowe, nudności, zmęczenie, kaszel i wysypka. Podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi bardzo często występowały także: bóle stawów, zawroty głowy i zaparcia. Najczęstszymi ciężkimi (*serious*) zdarzeniami niepożądanymi (które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 20 osób) związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Calquence są zakażenia oraz zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek (leukopenia, neutropenia i niedokrwistość) (EMA 2023).

Dodatkowo przejrano również sprawozdania komisji PRAC. Zespół ten przeprowadził przegląd dla akalabrutynibu (produktu leczniczego Calquence), w trakcie którego planowane było zaadaptowanie i wydanie rekomendacji dla CHMP (z ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use*) odnośnie protokołu badania D8220C00008 (ASSURE). Celem tego badania jest zebranie dodatkowych informacji dotyczących leczenia akalabrutynibem chorych z umiarkowanymi do ciężkimi zaburzeniami czynności serca (PRAC 2021, PRAC 2021a, PRAC 2022, PRAC 2022a, PRAC 2022b i PRAC 2023). Przyjęto także zaktualizowaną wersję RMP (wersja 3), do której dodano hepatotoksyczność jako istotne potencjalne ryzyko występujące podczas stosowania produktu Calquence (PRAC 2022c).

Na portalu *Food and Drug Administration* odnaleziono jedynie dokument zawierający najważniejsze informacje dotyczące przepisywania leku (z ang. *Highlights of prescribing information*) zawierający informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 30\%$ osób są: niedokrwistość, neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, ból głowy, biegunka oraz bóle mięśniowo-szkieletowe (*FDA 2023; FDA 2019*). Odnaleziono także raport, w którym przedstawiono nowe sygnały bezpieczeństwa odnotowane w bazie FAERS, zgłoszone pomiędzy kwietniem a czerwcem 2022 r., które potencjalnie wskazują na poważne ryzyko związane ze stosowaniem pewnych leków. Zidentyfikowano dwa sygnały bezpieczeństwa dotyczące produktu leczniczego Calquence – odnotowano wystąpienie zapalenia płuc oraz zespołu lizy guza podczas jego stosowania. W obu przypadkach FDA jest w trakcie oceny, czy konieczne jest podjęcie odpowiednich działań nadzorujących (informacje aktualne na dzień 21.02.2023) (*FDA 2023*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 792 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem akalabrutynibu (dane do 26 czerwca 2023 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia układu nerwowego (n = 171; 21,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 163; 20,6%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 152; 19,2%), badania diagnostyczne (n = 129; 16,3%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 122; 15,4%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem, tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 3815 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Calquence (stan na 25.06.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1714; 44,9%), zaburzenia układu nerwowego (n = 619; 16,2%), badania diagnostyczne (n = 564; 14,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 533; 14,0%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 486; 12,7%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla akalabrutynibu i odnotowano łącznie 2990 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 2392 (80,0%) ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1185 (39,6%) zgonów (stan na 31 marca 2023 r.). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu akalabrutynibu,

należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1746; 58,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 441; 14,7%), badania diagnostyczne (n = 439; 14,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 439; 14,7%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 395; 13,2%) (*FDA 2023a*).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono z datą wyszukiwania 27 czerwca 2023 roku.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań, w których przedstawiono by porównaniu AKA vs IBR lub VEN+R, w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia OR Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia | Acalabrutinib” (zastosowano filtry na *Recruiting, Not yet recruiting, Active, Not recruiting, Completed, Enrolling by invitation | Studies Without Results*), zaś w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę „Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia OR Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia AND Acalabrutinib”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 27.06.2023 r. i otrzymano 19 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 12 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie nie odnaleziono żadnych badań w toku spełniających przedstawione powyżej kryteria.

12 Wyniki

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, w których zaprezentowano wyniki porównania akalabrutynibu z jednym ze zdefiniowanych komparatorów – IBR w monoterapii: *Chung 2023* i *Robak 2023*. W opracowaniach tych opisano tylko 1 próbę, w której przedstawiono porównanie AKA vs IBR, czyli badanie *ELEVATE-RR*. Potwierdza to trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania. W ramach opisu wyników podkreślono, że akalabrutynib w monoterapii w porównaniu do ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową CLL charakteryzował się podobną skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa.

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

ELEVATE-RR jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, porównującym skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania monoterapii akalabrutynibem (AKA) oraz monoterapii ibrutynibem (IBR) u dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej ≥ 1 terapię na CLL. U wszystkich chorych wymagano stwierdzenia obecności ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka genetycznego: delecji 17p lub delecji 11q. W badaniu kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BCL-2 (do których należy wenetoklaks).

Uwzględniono publikację *Byrd 2021* oraz doniesienia konferencyjne *Hillmen 2021* oraz *Hillmen 2021a*, które prezentowały wyniki z okresu obserwacji o medianie 40,9 miesiąca (zakres: 0,0-59,1) dla daty odcięcia danych 15 września 2020 r. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 38,3 miesiąca (zakres: 0,3-55,9) dla AKA i 35,5 miesiąca (zakres: 0,2-57,7) dla IBR.

W ocenie skuteczność uwzględniono 268 pacjentów w grupie AKA i 265 chorych w grupie IBR, natomiast w ocenie bezpieczeństwa odpowiednio 265 i 264 pacjentów. Odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wyniósł 49,2%.

Skuteczność kliniczna

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

Podobne wyniki odnotowano w podgrupie chorych **bez delecji 17p**: HR = 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41) oraz pacjentów **bez mutacji TP53**: HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). Wyniki analiz w pozostałych podgrupach wyróżnionych ze względu na charakterystyki wyjściowe były spójne z analizą główną. Także **ocena PFS przez badaczy** dawała podobne wnioski, HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16).

Przeżycie całkowite (OS). W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

Przeżycie bez zdarzenia (EFS). Mediana przeżycia bez zdarzenia w obu grupach była podobna – w analizie niezależnej komisji dla pacjentów leczonych AKA wynosiła 33,2 miesiąca, a wśród chorych otrzymujących IBR 33,0 miesiąca, a w ocenie badaczy odpowiednio 44,0 vs 39,2 miesiąca.

Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT). Mediana TTNT była zbliżona między analizowanymi terapiami – wynosiła 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR. W publikacji podano także, że w 36 miesiącu 72,2% (95% CI: 66,2%; 77,4%) chorych z grupy AKA i 60,7% (95% CI: 54,3%; 66,4%) z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Odpowiedź na leczenie. W ramach oceny niezależnej komisji ORR stwierdzono u 81,0% pacjentów z grupy akalabrutynibu w porównaniu do 77,0% chorych leczonych ibrytunibem. W ramach analizy przeprowadzonej przez badaczy odsetki te wyniosły odpowiednio 86,6% vs 80,0%. Tylko w drugim przypadku różnice między grupami były znamienne, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,17), p = 0,0432, NNT = 16 (95% CI: 8; 395). Częstość pozostałych rodzajów odpowiedzi na leczenie nie różniła się istotnie między wyróżnionymi interwencjami zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i badaczy.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie jakichkolwiek **AEs ogółem**, zarówno **bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia**, jak również **ciężkich AEs** pomiędzy grupami AKA a IBR. Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic dla **AEs prowadzących do zgonu**.

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

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

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

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

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

[95% CI: 5; 21], $p = 0,0023$) oraz choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc ($RR = 0,41$ [95% CI: 0,17; 0,97], $NNT = 27$ [95% CI: 14; 343], $p = 0,0414$).

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

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

Akalabrutynib versus ibrutynib u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC

Ponieważ informacje na temat zestawienia akalabrutynibu i ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową pochodzące z badania *ELEVATE-RR* nie spełniają do końca kryteriów docelowej populacji niniejszego raportu (wymagany brak delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* występował u 49,2% pacjentów), a pozostała część populacji wykazywała obecność delecji 11q, zatem nie obejmowała pełni populacji docelowej, zdecydowano się na włączenie analiz MAIC prezentujących porównanie powyższych interwencji przynajmniej w populacji ogólnej i umożliwiających zweryfikowanie wniosków ze wspomnianej próby na podstawie wiarygodnych zestawień danych z innych badań (*ASCEND* i *RESONATE*) z zastosowaniem AKA i IBR wśród pacjentów z oporną lub nawrotową CLL. Opisano dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny i *MAIC PBAC 2020* oraz dokument stanowiący część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, dostępną na stronie www.pbs.gov.au. Po zastosowaniu dopasowania w obu analizach w grupie AKA uwzględniono 43 chorych, a w grupie IBR 195 pacjentów. W niniejszym opisie skrótowym wyników zamieszczono rezultaty dla tych właśnie grup chorych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby: [REDACTED] i HR = 0,72 (95% CI: 0,33; 1,60), p = 0,42 w MAIC PBAC 2020.

Przeżycie całkowite (OS). W obu włączonych analizach MAIC nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w ocenie przeżycia całkowitego: [REDACTED] i HR = 0,92 (95% CI: 0,38; 2,27), p = 0,86 w MAIC PBAC 2020.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). [REDACTED]

Bezpieczeństwo

[REDACTED]

Akalabrutynib versus wenetoklaks z rytuksymabem u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – porównanie pośrednie metodą Buchera

Ze względu na brak badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VER+R wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

w genie *TP53* (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej badań na podstawie dwóch badań klinicznych: *ASCEND* (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDEL+R) oraz próby *MURANO* (porównanie VEN+R z B+R). Były to duże, wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone bez zaślepienia (odpowiednio 310 oraz 389 chorych poddanych randomizacji). Zgodnie z oceną za pomocą narzędzia RoB2 włączone badania w większości cechowały się niskim lub średnim ryzykiem błędu systematycznego – podobnego należy się spodziewać w podgrupach chorych bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji w genie *TP53*, którzy stanowili w zależności od grupy danego badania odpowiednio 81,9-88% i 72,1-77,8%. W badaniach kryterium wyłączenia było wcześniejsze zastosowanie inhibitora BCL-2 (do których należy wenetoklaks) (*ASCEND*) lub wenetoklaksu (*MURANO*).

Populacja badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych (≥ 1 linii leczenia), przy czym w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. Większość pacjentów w obu próbach stanowili mężczyźni o medianie wieku pomiędzy 64,5 a 68 lat. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie *ASCEND* jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. W badaniu *ASCEND* jedynie wyniki oceny PFS zostały przedstawione osobno dla chorych otrzymujących B+R (23%), w pozostałych obliczeniach wykorzystano wspólne ramię IC.

Dane z badania *ASCEND* pochodzą z publikacji *Ghia 2020* (mediana okresu obserwacji 16,1 miesięcy) oraz publikacji *Ghia 2022* (mediana okresu obserwacji ok. 4 lata, natomiast informacje dla badania *MURANO* zaczerpnięto z publikacji *Seymour 2018* (okres obserwacji o medianie 23,8 miesięcy) oraz z publikacji *Seymour 2022* (mediana okresu obserwacji 59,2 miesiąca). Zaznaczyć trzeba, że protokoły obu włączonych badań obejmowały opcję *cross-over* po progresji choroby dla pacjentów przypisanych do grup kontrolnych.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC. W populacji ogólnej nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy AKA, a VEN+R w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji zarówno z wykorzystaniem jako wspólnego komparatora B+R, jak i grupy IC z badania *ASCEND*, HR = 1,89 (95% CI: 0,89; 4,01) i HR = 1,63 (95% CI: 0,90; 2,94).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy. Analiza danych dotyczących PFS w ocenie badaczy umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej (zarówno z wykorzystaniem jako wspólnego komparatora B+R, jak i grupy IC z badania *ASCEND*), jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, odpowiednio HR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,11), HR = 1,47 (95% CI: 0,97; 2,25) i HR = 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118).

Przeżycie całkowite (OS). Analiza danych odnośnie do OS umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*. Różnice między AKA, a VEN+R nie były znamienne w żadnej z nich, odpowiednio HR = 1,73 (95% CI: 0,95; 3,13) i HR = 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26).

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W populacji ogólnej, zarówno w ocenie IRC, jak i ocenie badaczy, odnotowano istotnie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania ORR, odpowiednio RB = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98) i RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83).

Bezpieczeństwo

Wykonane porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych różnic między AKA, a VEN+R w ocenie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenie płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs ≥ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu.

Z kolei neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związane z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), RR = 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90) i RR = 0,082 (95% CI: 0,010; 0,683).

Bezpieczeństwo

[Redacted content]

13 Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, po początkowym okresie bezobjawowym dochodzi do wystąpienia i stopniowego nasilenia dolegliwości, a w dalszym przebiegu do pojawienia się ciężkich powikłań. Zgon następuje zwykle po ok. 5-10 latach, jednak w przypadku przebiegu od początku agresywnego okres ten może być krótszy (2-3 lata) (Robak 2022). Poza negatywnym wpływem na przeżycie pacjentów, CLL obniża także ich jakość życia. Chorzy odczuwają m. in. zwiększoną męczliwość, depresję, zaburzenia snu, a także gorzej funkcjonują psychicznie i społecznie (Waweru 2020). Z tych powodów głównymi celami terapii są kontrola progresji choroby oraz przedłużenie życia pacjenta wraz z poprawą jego jakości.

Istotny wpływ na rokowanie chorych mają wyniki diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej. Wytyczne kliniczne, w tym przykładowo wytyczne ESMO z 2020 r. i NCCN z 2023 r. zalecają oznaczanie obecności delecji 17p oraz mutacji *TP53* w ramach rutynowej diagnostyki chorych ze względu na istotne, obciążające znaczenie dla rokowania, a subpopulacja pacjentów z del 17p lub mutacją *TP53* jest wyodrębniana w odnalezionych rekomendacjach dotyczących leczenia odpornej/nawrotowej CLL. Aktualnie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z oporną/nawrotową CLL, zarówno z jak i bez wspomnianych aberracji, nowych terapii celowanych, inhibitorów BCR i BCL2.

W warunkach polskich dla podgrupy pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez wspomnianych, niekorzystnych cech genetycznych (del(17p)/m*TP53*) dostępne są, począwszy od II linii: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, akalabrutynib w monoterapii. Należy jednak zauważyć, że kryteria włączenia do terapii akalabrutynibem w tej grupie pacjentów są najbardziej restrykcyjne i zakładają spełnienie szeregu warunków: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia. Kryteria te nie znajdują odzwierciedlenia w rekomendacjach wiodących towarzystw medycznych – akalabrutynib jest w nich zazwyczaj pozycjonowany podobnie do ibrutynibu. Również zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Odpowiedzią na powyżej opisane niezaspokojone potrzeby kliniczne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych akalabrutynibu w pełnej populacji chorych na oporną/nawrotową CLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*. Dlatego też przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych prowadzonych w populacji pacjentów na oporną/nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, porównujących AKA z rekomendowanymi przez wytyczne kliniczne oraz aktualnie refundowanymi w Polsce: ibrutynibem w monoterapii oraz skojarzeniem wenetoklaksu i rytuksymabu, poszukując informacji dotyczących *stricte* chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono próbę *ELEVATE-RR* – badanie porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania monoterapii akalabrutynibem oraz monoterapii ibrutynibem u dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej ≥ 1 terapię na CLL. Była to jedyna próba, w której odnaleziono informacje na temat chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* przedstawione jako porównanie *head-to-head* akalabrutynibu z jednym z wybranych komparatorów, czyli IBR w monoterapii. Wyniki te dotyczyły tylko oceny PFS i wskazują, że zarówno w podgrupie pacjentów bez delecji 17p, jak i wśród chorych bez mutacji w genie *TP53*, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu nie różni się znamienne między akalabrutynibem, a ibrutynibem, odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41) i pacjentów bez mutacji *TP53*: HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). Były to obserwacje zgodne z wnioskami płynącymi z analiz w populacji ogólnej badania, w której potwierdzono nie mniejszą skuteczność akalabrutynibu względem ibrutynibu (HR = 1,00 [95% CI: 0,79; 1,27] przy założeniu nie mniejszej skuteczności w przypadku uzyskania górnej granicy CI < 1,429). Biorąc pod uwagę te zbieżności w ocenie przeżycia bez progresji choroby zdecydowano się zaprezentować także wszystkie wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa badania *ELEVATE-RR*, mając na uwadze, że docelowy dla niniejszego raportu brak delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* występował u 49,2% pacjentów uwzględnionych w tej próbie, co wskazuje, że rezultaty z populacji ogólnej mogą w dużym stopniu odzwierciedlać też wyniki w poszukiwanej podgrupie. Wykazano, że leczenie akalabrutynibem nie różni się znamienne w odniesieniu do ibrutynibu pod względem oceny OS, EFS, a także TTNT i odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Jednocześnie wiąże się ono z lepszym profilem bezpieczeństwa w wielu analizowanych poszczególnych zdarzeniach niepożądanych (w tym biegunki [także ≥ 3 stopnia nasilenia], nadciśnienia tętniczego [także ≥ 3 stopnia nasilenia i traktowanego jako AEs o znaczeniu klinicznym], bólu stawów czy krwotoków) oraz istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia

migotania przedsionków i większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badaczy.

Przeprowadzone wyszukiwanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, dzięki którym można byłoby wykonać porównanie pośrednie między AKA, a IBR, więc celem zweryfikowania powyższego bezpośredniego porównania AKA i IBR, poszukiwano także porównań pośrednich w postaci analiz MAIC, które prezentowałyby takie zestawienie interwencji. Odnaleziono dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny i *MAIC PBAC 2020*, dostępną na stronie www.pbs.gov.au. Po stronie AKA wykorzystano w nich dane z badania *ASCEND*, a po stronie IBR informacje z próby *RESO-NATE*. Po zastosowaniu dopasowania w obu analizach w grupie AKA uwzględniono 43 chorych, a w grupie IBR 195 pacjentów. Obie włączone analizy MAIC potwierdziły obserwacje z badania *ELEVATE-RR* – nie stwierdzono w nich istotnych różnic między AKA, a IBR w populacji ogólnej w ocenie PFS, OS oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie terapia akalabrutynibem charakteryzowała się lepszym profilem bezpieczeństwa, w którym wiele poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym wspomnianych już wyżej biegunka i nadciśnienie 3-4 stopnia, występowało znacznie rzadziej w porównaniu do leczenia ibrutynibem.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania, w którym prezentowano by bezpośrednie porównanie AKA z VEN+R, dlatego poszukiwano prób, które umożliwiłyby porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator. Zestawienie takie było możliwe dzięki danym z dwóch prób: *ASCEND*, prezentującej porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza (IC): B+R lub IDEL+R oraz próby *MURANO*, opisującej zestawienie VEN+R z B+R. Były to duże, wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone bez zaślepienia, w których występowanie ryzyka błędu systematycznego oceniono w większości przypadków jako niskie lub umiarkowane. Odsetki chorych bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji w genie *TP53* stanowiły odpowiednio w badaniu *ASCEND* 83% i 76%, a w próbie *MURANO* 86% i 74% włączonych chorych, a odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* w próbie *ASCEND* wynosił 72%, a w badaniu *MURANO* 88%, można więc uznać, że rezultaty dla populacji ogólnej badań są w dużym stopniu reprezentatywne również dla poszukiwanej w niniejszym raporcie podgrupie. Zaznaczyć jednak przy tym trzeba, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania *MURANO* wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby *ASCEND* były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2 oraz w próbie *ASCEND* około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w *MURANO*

– wskazuje to, że uzyskane wyniki porównania pośredniego mogą być konserwatywne dla AKA. W badaniu ASCEND jedynie wyniki oceny PFS zostały przedstawione osobno dla chorych otrzymujących B+R (23%), w pozostałych obliczeniach wykorzystano więc wspólne ramię IC. W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego metodą Buchera nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a VEN+R w analizie PFS w ocenie IRC i badaczy oraz przeżycia całkowitego. Dodatkowo odnaleziono informacje *stricte* dla poszukiwanej w niniejszym raporcie populacji, które wskazują, że w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 HR dla PFS w ocenie badaczy i OS wyniósł odpowiednio 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118) i 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26). Jedynie istotne różnice odnotowano dla oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie – w populacji ogólnej, zarówno w ocenie IRC, jak i ocenie badaczy, istotnie mniejsze było prawdopodobieństwo jej uzyskania w grupie AKA, odpowiednio RB = 0,84 (95% CI: 0,73; 0,98) i RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83). W ocenie bezpieczeństwa wykazano brak istotnych różnic w większości analizowanych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AEs ≥ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza, przy jednoczesnym znacznie mniejszym ryzyku pojawienia się podczas terapii AKA neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenii bez względu na stopień nasilenia i reakcji związanych z wlewem.

Celem zweryfikowania tych obserwacji, opisano bardziej wiarygodne, wspomniane już wcześniej w dyskusji, analizy MAIC oceniające zestawienie AKA vs VEN+R na podstawie dopasowanych populacji. Po zastosowaniu dopasowania w obu analizach w grupie AKA uwzględniono 86 chorych, a w grupie VEN+R 194 pacjentów. Nie stwierdzono w nich istotnych różnic między analizowanymi interwencjami w ocenie PFS, OS, ale co najważniejsze również w przypadku oceny ogólnej odpowiedzi na leczenie, co może dowodzić, że różnice obserwowane na niekorzyść akalabrutynibu pod tym względem w ramach porównania pośredniego metodą Buchera rzeczywiście wynika z różnic w charakterystykach wyjściowych, które wskazują na to, że pacjenci w grupie AKA są bardziej przeleczeni i mają gorszy stopień sprawności według ECOG w odniesieniu do chorych z grupy VEN+R. Analizy MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020 potwierdziły też, że profil bezpieczeństwa akalabrutynibu w odniesieniu do wenetoklaksu i rytuksymabu jest korzystniejszy. Istotnie mniejsza szansa wystąpienia dotyczyła wielu zdarzeń niepożądanych, w tym odnotowanych także w ramach przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy porównania pośredniego, tzn. neutropenii, neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia oraz reakcji związanych z wlewem, a co więcej też AEs 3-4 stopnia ogółem i ciężkich AEs.

Wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich wskazują więc, że przy podobnej skuteczności co ibrutynib lub wenetoklaks i rytuksymab, akalabrutynib może być bezpieczniejszą terapią, co może przekładać się dodatkowo na możliwość jego zastosowania w szerszej grupie pacjentów. W świetle dostępnych badań, monoterapia akalabrutynibem jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*.

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedną próbę z randomizacją oceniającą bezpośrednio akalabrutynib z jednym z dwóch wybranych komparatorów, tj. ibrutynibem w monoterapii, w populacji dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej ≥ 1 terapię na CLL, z potwierdzoną obecnością delekcji 17p lub 11q: *ELEVATE-RR*. Próba ta była dużym, wielośrodkowym badaniem bardzo dobrej jakości metodologicznej, prowadzonym także w Polsce; dodatkowo odnaleziono w niej dane dla oceny PFS w docelowych dla niniejszego raportu podgrupach, czyli pacjentów bez delekcji 17p i chorych bez mutacji w genie *TP53*; a pacjenci ci stanowili odpowiednio 55,0% i 60,0%, natomiast odsetek chorych bez delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wyniósł 49,2%. Należy jednak pamiętać, że warunkiem włączenia do próby była w takiej sytuacji obecność delekcji 11q, zatem podgrupa badania bez delekcji 17p/mutacji *TP53* nie obejmowała łącznej populacji w jakiej będzie mógł być stosowany akalabrutynib, stąd zdecydowano się dodatkowo na uwzględnienie wyników odnalezionej analizy pośredniej skorygowanej charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparisons*) (*MAIC AstraZeneca 2020* i *MAIC PBAC 2020*). Podjęto także próbę wykonania klasycznego porównania pośredniego, ale nie odnaleziono badań umożliwiających takie postępowanie;
- Nie odnaleziono żadnego badania, które prezentowałoby wyniki porównania *head-to-head* akalabrutynibu z wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem, co spowodowało konieczność wykorzystania wyników odnalezionej analizy pośredniej skorygowanej charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparisons*) (*MAIC AstraZeneca 2020* i *MAIC PBAC 2020*) oraz dodatkowo wykonano klasyczne porównanie pośrednie metodą Buchera;
- Odnalezione skorygowane analizy pośrednie MAIC (*MAIC AstraZeneca 2020* i *MAIC PBAC 2020*) prezentowały dane jedynie dla populacji ogólnej, nie wyróżniając podgrupy bez delekcji 17p i bez mutacji w genie *TP53*, biorąc jednak pod uwagę przeprowadzone w nich wiarygodne zestawienie populacji prób klinicznych, a także szeroką ocenę heterogeniczności, potwierdziły one wyniki badania *ELEVATER-RR* oraz klasycznego porównania pośredniego metodą Buchera; zaznaczyć

przy tym trzeba, że autorzy MAIC wskazali, że jej ograniczeniami mogą być np.: różne definicje niektórych punktów końcowych, różny czas trwania terapii oraz fakt, że populacje uwzględnione w badaniach włączonych do analizy mogą nie być reprezentatywne dla szerszej populacji chorych na oporną/nawrotową CLL w świecie rzeczywistym;

- Klasyczne porównanie pośrednie metodą Buchera, które wykonano jako ocenę dodatkową, z natury odznacza się ograniczoną wiarygodnością i wymaga ostrożnej interpretacji wyników;
- Nie udało się odnaleźć badań celowanych (w zakresie kryteriów włączenia) dokładnie na populację, dla której nastąpi rozszerzenie zapisów refundacyjnych, tj. bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, jednocześnie nie spełniającą obecnych kryteriów refundacyjnych, tj. nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wene-toklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia, należy jednak podkreślić, że we włączonych badaniach dla akalabrutynibu oraz do porównania pośredniego w kryteriach wykluczenia zawarto wcześniejsze zastosowanie inhibitorów Bcl-2, co potwierdzają także charakterystyki wyjściowe populacji dotyczące wcześniejszego leczenia, zatem można jednoznacznie stwierdzić, że pacjenci poddani ocenie nie stosowali wcześniej wene-toklaksu (ani ogólnie inhibitorów Bcl-2) i jest to populacja w pełni zgodna populacją docelową (u której doszło do progresji/nawrotu choroby po lub braku odpowiedzi na innym leczeniu, lub schemat z wene-toklaksem nie mógł być zastosowany).

Ograniczenia odnalezionych badań

- W próbie *ELEVATE-RR* nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiena komisja centralna IRC; ponadto wpływ na przerwanie leczenia został zminimalizowany, gdyż obie stosowane interwencje należały do tej samej grupy leków, a *cross-over* nie był dozwolony; w dodatku autorzy badania zaznaczyli, że ocena toksyczności, takiej jak migotanie przedsionków i nadciśnienia, powinno być niezależne od błędu systematycznego;
- Dla badania *ELEVATE-RR* nie odnaleziono informacji na temat oceny jakości życia wśród włączonych pacjentów zarówno w publikacji głównej, jak i doniesieniach konferencyjnych.

Ograniczenia porównania pośredniego metodą Buchera

- Przeprowadzone porównanie pośrednie umożliwiło w większości zestawienie wyników dla AKA i VEN+R z badań *ASCEND* i *MURANO* w ich populacjach ogólnych, a tylko w analizie PFS w ocenie badaczy i OS dostępne były dane dla docelowej populacji chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji *TP53*; nie mniej jednak odsetki chorych bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji w genie *TP53* stanowiły odpowiednio w badaniu *ASCEND* 83% i 76%, a w próbie *MURANO* 86% i 74% włączonych chorych, a odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* w próbie *ASCEND* wynosił 72%, a w badaniu *MURANO* 88%, można więc uznać, że rezultaty dla populacji ogólnej badań są w dużym stopniu reprezentatywne również dla poszukiwanej w niniejszym raporcie podgrupy;
- W badaniu *ASCEND* grupę kontrolną stanowiła terapia z wyboru lekarza (IC), na którą składało się leczenie B+R (36/155 chorych, 23%) oraz IDEL+R (119/155, 77%), a wyniki w podgrupie B+R przedstawiono jedynie dla oceny PFS i analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, podczas gdy w pozostałych analizach w porównaniu pośrednim konieczne było wykorzystanie wyników z całej grupy IC, ale założenie to wydaje się uzasadnione, biorąc pod uwagę podobne wyniki PFS prezentowane w publikacjach do tego badania w podziale na otrzymane leczenie kontrolne;
- Ani w badaniu *ASCEND*, ani w próbie *MURANO* zarówno w publikacjach pełnotekstowych, jak i doniesieniach konferencyjnych nie odnaleziono informacji na temat oceny jakości życia wśród włączonych chorych;
- Populacja badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych (≥ 1 linii leczenia), przy czym w próbie *ASCEND* około 11% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie takich pacjentów nie było w badaniu *MURANO*; w dodatku w próbie *MURANO* uwzględniano tylko pacjentów z ECOG 0-1 (stopień 2 miał tylko 1 chorych w grupie VEN+R i 2 pacjentów w grupie B+R), a w badaniu *ASCEND* również z ECOG 2, których było około 13%; wskazuje to, że w badaniu *ASCEND* brali udział chorzy bardziej przeleczeni i z większym stopniem niepełnosprawności, co może prowadzić do tego, że uzyskane wyniki porównanie pośredniego są konserwatywne dla AKA;

- W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepią komisja centralna IRC;
- W obu próbach włączonych do porównania pośredniego dopuszczono przechodzenie pacjentów na leczenie przypisane w wyniku randomizacji do innej grupy badania, tj. *cross-over*; takie podejście nie ma wpływu na wyniki analizy PFS, gdyż zmiana leczenia w obu badaniach była dokonywana po wystąpieniu progresji choroby, jednak może zakłócać wyniki długoterminowej analizy OS, gdyż dopuszczenie możliwości przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy nowszej, skuteczniejszej terapii, może prowadzić częściowo do niwelowania różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

15 Wnioski końcowe

Akalabrutynib jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału do przeżycia i proliferacji limfocytów B. Zgodnie z wytycznymi jest on zalecany m.in. u pacjentów z oporną/nawrotową CLL, zarówno z jak i bez delecji 17p/mutacji genu *TP53*. Jednak aktualnie w warunkach polskich dostęp do AKA dla chorych z ostatniej grupy jest obwarowany spełnieniem szeregu warunków (nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia), które nie odzwierciedlają badań rejestracyjnych, wskazań klinicznych oraz aktualnych rekomendacji towarzystw medycznych, pozycjonujących akalabrutynib podobnie do ibrutynibu.

Jak wykazano zarówno w dostępnym porównaniu bezpośrednim, jak i opisanych porównaniach pośrednich akalabrutynib w populacjach ogólnych, w których znaczny odsetek stanowili właśnie pacjenci bez delecji 17p/mutacji genu *TP53*, bądź dokładnie w podgrupach docelowych dla niniejszej analizy, akalabrutynib charakteryzuje się podobną skutecznością co ibrutynib w monoterapii i wenetoklaks z rytuksymabem, a w dodatku istotnie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Z tego względu refundacja akalabrutynibu w pełnej populacji chorych z oporną/nawrotową CLL bez delecji 17p/mutacji genu *TP53* zniesie niepotrzebne ograniczenia, ujednotoci zapisy programu lekowego i będzie odpowiedzią na niezaspokojone obecnie potrzeby tej grupy pacjentów.

16 Załączniki

16.1 Akalabrutynib vs Idelalizyby+Rytuksymab/Bendamustyna+Rytuksymab u chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – badanie RCT ASCEND

16.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – próbę ASCEND. Została ona opisana w dwóch publikacjach *Ghia 2020* (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca) i *Ghia 2022* (dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 4 lata) oraz doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b* i *Jurczak 2021*.

Badanie ASCEND było randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, opisującym skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii akalabrutynibem (AKA) u pacjentów ze zdiagnozowaną oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Komparatorem była terapia wybrana przez badaczy (IC, z ang. *investigator choice*): idelalizyby + rytuksymab (IDEL+R) lub bendamustyna + rytuksymab (B+R). W niniejszym rozdziale zaprezentowano dane dotyczące zestawienia akalabrutynibu z bendamustyną i rytuksymabem lub ogółem terapią wybraną przez badaczy, z uwagi na to, że takie grupy zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w niniejszym raporcie metodą Buchera, a grupa IDEL+R nie stanowiła docelowego komparatora dla AKA (jedynie w opisie interwencji przedstawiono bardziej szczegółowe informacje o tej grupie, która stanowiła składową IC).

Próba ASCEND prowadzona była w 102 ośrodkach z 25 krajów, w tym 7 ośrodkach z Polski. Finansowała ją firma Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca. Szczegóły dotyczące metodyki badania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 130. Charakterystyka metodyki badania ASCEND.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ASCEND (<i>Ghia 2020</i> ; <i>Superiority</i> NCT0297031)		IIA/ 3 (R2;B0;W1)	mediana: ok. 4 lata (AKA: mediana 46,5 [zakres: 0,53-54,2]	Tak	Analiza skuteczności: AKA vs IC: 155 vs 155; AKA vs B+R: 155 vs 36	Analiza skuteczności: populacja ITT Analiza bezpieczeństwa:	102 ośrodki z 25 krajów (w	Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			miesiąca vs B+R: mediana 44,5 [zakres: 0,53-52,6] miesiąca vs IC: mediana 45,3 miesiąca; data odcięcia danych: 3 września 2021 r.)^		Analiza bezpieczeństwa: AKA vs IC: 154 vs 153; AKA vs B+R: 154 vs 35	pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku	tym 7 z Polski)	

^ dane z publikacji *Ghia 2022*.

W badaniu *ASCEND* testowano hipotezę wyższości (*superiority*) terapii akalabrutynibem, podawanym w II linii leczenia CLL nad terapią wybraną przez badacza (leczenie idelalizybem + rytuksymabem lub idelalizybem + bendamustyną).

W ramach publikacji *Ghia 2020* przedstawiono wyniki analizy wykonanej z datą odcięcia danych 15 stycznia 2019 r. i medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca (zakres: 0,03-22,4). Z kolei w publikacji *Ghia 2022* zaprezentowano informacje dla daty odcięcia danych przypadającej na 3 września 2021 r. i medianie okresu obserwacji wynoszącej ok. 4 lata (dla AKA mediana wynosiła 46,5 [zakres: 0,53-54,2] miesiąca, a dla B+R 44,5 [zakres: 0,53-52,6] miesiąca).

W badaniu randomizacji w stosunku 1:1 poddano 310 chorych (155 przypisano do grupy leczonej akalabrutynibem i 155 do grupy leczonej terapią IC). Wszyscy oni stanowili populację ITT, w której oceniano skuteczność leczenia. Populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 307 chorych, 154 vs 153, odpowiednio AKA vs IC). W momencie wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów z grupy kontrolnej dopuszczone było przejście (*crossover*) na monoterapię akalabrutynibem.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizowane w populacji ITT. Ocenę PFS prowadzono centralnie przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję (IRC, z ang. *independent review committee*), zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do progresji choroby lub zgon z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ogólna odpowiedź na leczenie (definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR [odpowiedź całkowita, z ang. *complete response*], CRi [odpowiedź całkowita z niekompletną regeneracją szpiku, z ang. *CR with incomplete bone marrow recovery*], nPR [odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku, z ang. *nodular partial remission*] lub PR [odpowiedź częściowa, z ang. *partial response*]) w ocenie IRC oraz bezpieczeństwo. Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi (DOR) – definiowany jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na wcześniejszą progresję choroby (ocenianych przez badaczy lub IRC według kryteriów IWCLL) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; czas wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy; ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badaczy oraz czas do następnego leczenia CLL (TTNT), definiowanej jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania, a także ocenę trwałej poprawy hematologicznej.

Oszacowano, że w celu zapewnienia około 90% mocy statystycznej przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu do wykrycia HR dla PFS na poziomie 0,55 między analizowanymi grupami i przy wystąpieniu 119 zdarzeń w analizie końcowej, konieczne było włączenie do badania 306 pacjentów. Analizę *interim* zaplanowano w momencie wystąpienia 79 zdarzeń PFS w ocenie IRC (około 67% planowanych takich zdarzeń).

Przebieg pacjentów w ramach badania *ASCEND* podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 131. Przebieg pacjentów w badaniu *ASCEND*.

Status	AKA, n (%*)	IC, n (%*)
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania		398
Niespełnienie kryteriów włączenia lub spełnienie kryteriów wykluczenia		75
Wycofanie zgody		13
Randomizacja		310
Populacja ITT (ocena skuteczności)	155 (100%)	155^ (100%)
Brak leczenia	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Pacjenci otrzymujące leczenie (populacja bezpieczeństwa):	154 (99,3%)	153 (98,7%)
Ogółem	30 (19,4%)^^	87 (56,1%)^^
Zakończenie leczenia (data odciążenia danych: 15 stycznia 2019 r.):		
Z powodu AEs	17 (11,0%)^^	62 (40,0%)^^
Z powodu progresji choroby	10 (6,5%)	13 (8,4%)

Status	AKA, n (%*)	IC, n (%*)
Wycofanie zgody	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Decyzja badacza	1 (0,6%)	4 (2,6%)
Inne powody	1** (0,6%)	7 (4,5%)
Pacjenci pozostający w badaniu i otrzymujący leczenie w dacie odcięcia danych (15 stycznia 2019 r.)	124 (80%)^^	38*** (24,5%)^^
Ogółem	154 (99,4%)^^^	125* (80,6%)^^^
Planowane zakończenie przez sponsora	74 (47,7%)^^^	10* (6,5%)^^^
Z powodu AEs	35 (22,6%)^^^	79* (51,0%)^^^
Z powodu progresji choroby	34 (21,9%)	23* (14,8%)
Zakończenie leczenie (data odcięcia danych: 3 września 2021 r.)		
Zgon	6 (3,9%)	2* (1,3%)
Decyzja badacza	1 (0,6%)	6* (3,9%)
Wycofanie zgody	1 (0,6%)	1* (0,6%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	1 (0,6%)	0 (0%)
Inne	2 (1,3%)	4* (2,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** zgon chorego;

*** otrzymujący IDEL, ale bez R;

^ 119 pacjentów otrzymało IDEL+R, a 36 chorych było leczonych B+R;

^^ różnice istotnie między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu, odpowiednio RR = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,49), p < 0,0001, RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,45), p < 0,0001 i RB = 3,26 (95% CI: 2,45; 4,35), p < 0,0001;

^^^ różnice znamienne między grupami na podstawie obliczeń autorów raportu, odpowiednio RR = 1,23 (95% CI: 1,14; 1,33), p < 0,0001, RR = 7,40 (95% CI: 3,97; 13,78), p < 0,0001 i RR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,62), p < 0,0001.

Skryningowi poddano 398 pacjentów, spośród których 310 został poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej akalabrutynib (AKA, n = 155) oraz do grupy otrzymującej terapię wybraną przez badacza (IC, n = 155). Wśród pacjentów poddanych randomizacji, leczenia nie otrzymał 1 pacjent w grupie AKA oraz 2 chorych w grupie IC (po jednym zarówno dla IDEL+R, jak i B+R). W dacie odcięcia danych przypadającej na 15 stycznia 2019 r. przedwcześnie terapię przerwało 19,4% pacjentów w grupie AKA i 56,1% chorych w grupie kontrolnej – najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były AEs, odpowiednio 11,0% i 40,0%; w obu przypadkach różnice między grupami były znamienne na korzyść AKA. Dla wspomnianej daty odcięcia danych w grupie AKA na terapii pozostawało istotnie więcej pacjentów niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 80% vs 24,5%. Z kolei dla daty odcięcia danych przypadającej na 3 września 2021 r. terapię ukończyli wszyscy chorzy, którzy otrzymali ją w grupie AKA i około 81% pacjentów z grupy kontrolnej, w tym w związku z planowanym zakończeniem badania przez sponsora uczyniło to odpowiednio około 48% i 7% chorych, a z powodu AEs odpowiednio około 23% i 51%. W okresie obserwacji o medianie ok. 4 lat utracono tylko jednego (0,6%) chorego z grupy akalabrutynibu.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Jakość badania *ASCEND* oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Biorąc pod uwagę skalę Jadad, badanie uzyskało 3 na 5 punktów – wykonano w nim poprawnie przeprowadzony proces randomizacji i przedstawiono opis przepływu pacjentów, natomiast z uwagi na brak zaślepienia odjęto 2 punkty. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz AEs ogółem w ocenie bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 132. Podsumowanie oceny jakości badania *ASCEND* według skali ROB2.

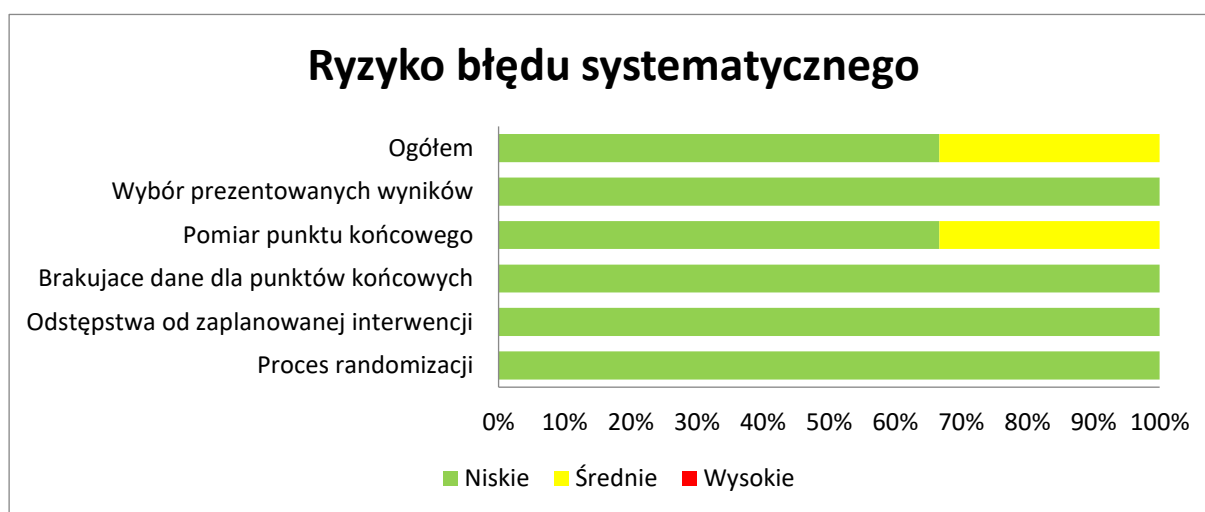
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS (IRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie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

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1, wykorzystując centralny internetowy system komputerowy oraz stratyfikację z uwagi na status delekcji 17p (tak lub nie), stopień sprawności wg ECOG (0-1 vs 2) oraz liczbę linii wcześniejszych terapii (1-3 vs ≥ 4). Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów, którzy otrzymywali przynajmniej jedną dawkę leku i populacja ta obejmowała 99% całej populacji badania. Badanie było prowadzone bez zaślepienia, ale oceny głównego punktu końcowego w postaci PFS dokonywała niezależna, zaślepiona komisja, natomiast ocena OS jest obiektywna – stąd ryzyko błędu systematycznego w ocenie tych punktów końcowych uznano za niskie. Natomiast za średnie uznano ryzyko podczas oceny bezpieczeństwa, gdyż wiedza o konkretnej terapii mogła wpłynąć na taką analizę. Nie stwierdzono, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo

dostępny był protokół badania, które były przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

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

Wykres 30. Podsumowanie oceny jakości badania ASCEND dla głównego i kluczowego dodatkowego punktu końcowego skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa, według skali ROB2.



16.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

16.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów do badania ASCEND. Do badania włączono dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową na podstawie określonych kryteriów (Hallek 2018). Wśród tych kryteriów wyróżnić można: monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koeskspresją ≥ 1 markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5, prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów we krwi i obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l ($5000/\mu\text{l}$) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy). Konieczne było także udokumentowanie obecności CD20. Choroba musiała być także aktywna, co określały konkretne kryteria, w tym postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$) i/lub trombocytopenii (płytki krwi $< 100000/\mu\text{l}$), masywne (tj. $\geq 6 \text{ cm}$ poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony czy masywne węzły chłonne (tj. $\geq 10 \text{ cm}$ w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia. Chorzy musieli otrzymać także wcześniej otrzymać ≥ 1 terapię ogólnoustrojową

na CLL. Oprócz powyższych kryteria włączenia obejmowały także konkretne wartości parametrów laboratoryjnych, stopień sprawności 0-2 wg ECOG, a także rekomendacje dotyczące stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych.

Kryteria wykluczenia obejmowały przede wszystkim konkretne schorzenia, które wykluczały pacjentów z analizowanego badania. Były to m.in. chłoniak OUN lub białaczka, białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie, istotna choroba sercowo-naczyniowa czy zespół złego wchłaniania. Z udziału w próbie dyskwalifikowały pacjentów także wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub wcześniejszy autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi lub leczenia z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od padania pierwszej dawki analizowanego leku. Kryterium wyłączenia pacjentów dotyczyły też wcześniejszego leczenia – nie mogli oni otrzymać jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, terapii przeciwciałami nowotworowymi lub badanym lekiem na 30 dni przed pierwszą dawką, leczenia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną i kortykosteroidów > 20 mg dziennie odpowiednika prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku (z przyjętymi wyjątkami). Z udziału w próbie dyskwalifikowało pacjentów również: wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych w wywiadzie, w tym anafilaksji i toksycznej martwicy naskórka, obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem, uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą), stwierdzoną w wywiadzie oraz ciąża i karmienie piersią.

Tabela 133. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania ASCEND.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) na podstawie określonych kryteriów (<i>Hałłek 2018</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koekspressją ≥ 1 markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5 • Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów we krwi • Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/I (5000/μl) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka ▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego • Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowana obecność CD20 ▪ Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów IW-CLL: <ul style="list-style-type: none"> • Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina < 10 g/dl) i/lub trombocytopenii (płytki krwi $< 100000/\mu\text{l}$) • Masywne (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony • Masywne węzły chłonne (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia • Postępująca limfocytoza ze wzrostem $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy lub LDT < 6 miesięcy. LDT można uzyskać przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi $< 30 \times 10^9/l$ ($30000/\mu\text{l}$) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) należy wykluczyć • Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia, słabo reagująca na terapię standardową • ≥ 1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> – Nieplanowana utrata masy ciała $\geq 10\%$ w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu – Znaczne zmęczenie (status ECOG 2; niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności) – Gorączka $> 100,5^\circ\text{F}$ lub $38,0^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tygodnie przed skryningiem bez śladów infekcji – Zimne poty przez ponad miesiąc przed badaniem przesiewowym bez oznak infekcji 	<p>odpowiednio kontrolowany niemelanomacyjny rak skóry</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiednio leczony rak <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby ▪ Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>) lub QTc > 480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: QT / RR0,33) podczas skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu ▪ Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka ▪ Trwające, polekowe uszkodzenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobową spowodowana kamicą żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne ▪ Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie
Kryteria chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub wcześniej autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>lub leczenia z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku. Uwaga: jeśli pacjent miał ważniejszy zabieg chirurgiczny, musi odpowiednio wyzdrowieć po jakiegokolwiek toksyczności i / lub powikłaniu związanym z interwencją przed pierwszą dawką badanego leku
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjent musiał otrzymać ≥ 1 terapię ogólnoustrojową na CLL. Uwaga: monoterapia serydem lub miejscowe napromieniowanie nie jest uważane za poprzednią linię terapii. Jeśli stosowano uprzednio w monoterapii anty-CD20, pacjenci musieli otrzymać ≥ 2 dawki 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Otrzymanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciałami nowotworowymi lub badanym lekiem na 30 dni przed pierwszą dawką ▪ Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną ▪ Stosowanie kortykosteroidów > 20 mg dziennie odpowiednika prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak steroid wziewny dla astmy, miejscowe stosowanie steroidów jako premedykacji przed podaniem badanego leku lub kontrastu. Na przykład pacjenci wymagający sterydów w dawkach dziennych > 20 mg prednizonu z równoważną ekspozycją ogólnoustrojową dzienną lub u osób, którym podaje się sterydy z powodu białaczki wyklucza się kontrolę lub obniżenie liczby białych krwinek
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek > 18 lat ▪ Status ECOG 0-2 ▪ Spełnienie warunków wynikających z badań laboratoryjnych <ul style="list-style-type: none"> • ANC ≥ 750 komórek/μl ($0,75 \times 10^9/l$) lub ≥ 500 komórek/μl ($0,50 \times 10^9/l$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną • Liczba płytek krwi ≥ 50000 komórek/μl ($50 \times 10^9/l$) lub ≥ 30000 komórek/μl ($30 \times 10^9/l$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić ≥ 75000 komórek/μl ($75 \times 10^9/l$) • AST i ALT (próby wątrobowe) w surowicy $\leq 2,0 \times$ GGN • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie, w tym anafilaksja i toksyczna martwica naskórka ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda) ▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenprokumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A ▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dekslanzoprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy ▪ Cięża lub karmienie piersią

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta $[(140 - \text{Age}) \times \text{masa ciała (kg)}] / (72 \times \text{kreatynina mg/dl})$; u kobiet pomnożyć przez 0,85] ▪ Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu, 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy ▪ Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny w zależności od tego, który okres jest dłuższy ▪ Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie badania i przez 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu ▪ Stan zdrowia umożliwiający udział i spełnienie wszystkich wymogów badania ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym ▪ Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczońskiego) $> 2,0 \times \text{GGN}$ (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne) ▪ Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie ▪ Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku ▪ Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie ▪ Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV)

16.1.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentów włączonych do badania *ASCEND*. Autorzy badania podkreślili, że wyodrębnione grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wyjściowych.

Tabela 134. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IC; badanie *ASCEND*.

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 155	IC, N = 155
Wiek [lata]		
Mediana (zakres)	68 (32-89)	67 (34-90)
Chorzy ≥ 75 lat, n (%)	34 (22%)	31 (20%)
Chorzy ≥ 65 lat, n (%)	97 (63%)	98 (63%)
Liczba mężczyzn, n (%)		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 155	IC, N = 155
Mężczyźni	108 (70%)	100 (65%)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	58 (37%)	55 (35%)
1	78 (50%)	79 (51%)
2	19 (12%)	21 (14%)
Skala Rai (wartości 3 albo 4), n (%)		
Wartość 3 lub 4	65 (42%)	64 (41%)
Masywna zmiana nowotworowa, n (%)		
≥ 10 cm, n (%)	22 (14%)	24 (15%)
< 5 cm, n (%)	79 (51%)	80 (52%)
≥ 5 cm, n (%)	76 (49%)	75 (48%)
Podgrupa cytogenetyczna, n (%)		
Obecność delekcji 17p	28/155 (18%)	21/154 (14%)
Obecność delekcji 11q	39/155 (25%)	44/154 (29%)
Obecność mutacji <i>TP53</i>	39/152 (26%)	34/153 (22%)
Obecność delekcji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	44 (28%)	42 (27%)
Obecność delekcji 17p i mutacji <i>TP53</i>	22 (14%)	13 (8%)
Obecność delekcji 17p bez mutacji <i>TP53</i>	5 (3%)	8 (5%)
Obecność mutacji <i>TP53</i> bez delekcji 17p	17 (11%)	20 (13%)
Kariotyp złożony [^]	50/154 (32%)	46/153 (30%)
IGHV, n/N (%)		
Zmutowany	33/154 (21%)	26/153 (17%)
Niezmutowany	118 ^{^^} /154 (77%)	125 ^{^^} /153 (82%)
Nieokreślony	3/154 (2%)	2/153 (1%)
Liczba poprzednich terapii, n (%)		
1	82 (53%)	67 (43%)
2	40 (26%)	46 (30%)
3	17 (11%)	24 (15%)
Więcej niż 4	16 (10%)	18 (12%)
Mediana (zakres)	1 (1-8)	2 (1-10)
Rodzaje wcześniejszych terapii, n (%)		
Analogi puryn	109 (70%)	104 (67%)
Leki alkilujące inne niż bendamustyna	133 (86%)	131 (85%)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 155	IC, N = 155
Bendamustyna	47 (30%)	48 (31%)
Przeciwciała monoklonalne anti-CD20	130 (84%)	119 (77%)
Przeszczep komórek macierzystych	1 (1%)	1 (1%)
Inne*	9 (6%)	6 (4%)
Wartości parametrów laboratoryjnych		
Klirens kreatyniny < 60 ml/min., n (%)	41 (26%)	37 (24%)
Mediana bezwzględnej liczby limfocytów, × 10 ⁹ komórek/l (zakres)	48,9 (0,6-461,2)	37,4 (0,5-479,1)
Mediana bezwzględnej liczby neutrofilów × 10 ⁹ komórek/l (zakres)	3,8 (0,1-24,5)	4,3 (0,2-16,4)
Liczba płytek krwi, × 10 ⁹ komórek/l (zakres)	119,5 (17,0-357,0)	116,0 (23,0-454,0)

[^] chorzy z ≥ 3 nieprawidłowościami; w publikacji *Ghia 2022* wartości te przedstawiono jako odpowiednio 3 (2%) vs 3 (2%);

^{^^} w publikacji *Ghia 2022* wartości te przedstawiono jako odpowiednio 109 (70%) vs 119 (77%);

* przeciwciała anti-CD52 (n = 6), przeciwciała anti-CD19 (n = 3), czynniki immunomodulujące (n = 2), przeciwciała anti-PD-L1 (n = 1), przeciwciała anti-CD23 (n = 1), autologiczna szczepionka z komórkami dendrytycznymi (n = 5) i hydroksykarbamid (n = 1).

W obu analizowanych w badaniu grupach uwzględniono po 155 chorych. W grupie AKA median wieku pacjentów wynosiła 68 lat, natomiast w grupie kontrolnej 67 lat. Większy odsetek analizowanych osób stanowili mężczyźni (67,1%). Przeważnie chorych charakteryzował 1 stopień sprawności wg ECOG – odpowiednio połowę pacjentów z grupy AKA i 51% chorych z grupy IC. Masywną zmianę nowotworową ≥ 10 cm odnotowano łącznie u 14,8% uczestników badania, a wartość 3 lub 4 skali Rai u 41,6% pacjentów. Biorąc pod uwagę podgrupę cytogenetyczną u 84% biorących udział w próbie stwierdzono brak delecji 17p, brak mutacji *TP53* u 76%, a kariotyp złożony u 31% chorych. Wśród pacjentów dominował IGHV niezmutowany (79,2%). W grupie AKA mediana wcześniejszych terapii wynosiła 1, natomiast w grupie kontrolnej 2. Najczęściej pacjenci stosowali wcześniej tylko 1 terapię (48%). Najczęstszym wcześniej stosowanym leczeniem były leki alkilujące inne niż bendamustyna (86% w grupie AKA i 85% w grupie IC) oraz przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (odpowiednio 84% i 77%).

16.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W próbie *ASCEND* pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib oraz terapię wybraną przez badaczy (idelalizyb + rytuksymab/bendamustyna + rytuksymab).

Akalabrutynib podawano doustnie dwa razy dziennie w dawce 100 mg do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W drugim ramieniu badania podawano idelalizyb w formie doustnej dwa razy dziennie w dawce 150 mg do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Preparat podawano w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m² dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, następnie dożylnie 500 mg/m² co 2 tygodnie cztery dawki, a następnie co 4 tygodnie trzy dawki, co daje łącznie osiem wlewów). Bendamustyna podawana była dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m² w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m² dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m² w 1 dniu cyklu 2 do 6).

U pacjentów z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby można było zastosować przejście (*crossover*) na leczenie AKA. 52% pacjentów (80/155), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby rozpoczęło monoterapię AKA.

W badaniu dopuszczalne były modyfikacje prowadzonych terapii (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego zmiany leczenia nie były dozwolone) – szczegóły zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 135. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu ASCEND.

	AKA	IDEL+R	B+R
Schemat leczenia	Akalabrutynib podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	Idelalizyb podawany doustnie 150 mg dwa razy dziennie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg / m ² co 2 tygodnie przez cztery dawki i następnie co 4 tygodnie dla trzech dawek, co daje łącznie osiem wlewów)	Bendamustyna podawana dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m ² w połączeniu z rytuksymabem (375 mg/m ² dożylnie w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m ² w 1 dniu cyklu 2 do 6)
Możliwość redukcji dawki leku	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość modyfikacji dawki dopuszczono w przypadku pojawienia się: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezwzględnej liczby neutrofilów w stopniu 4 (< 500/μl) przez więcej niż 7 dni ○ Spadku liczby płytek krwi w stopniu 3, przy obecności znaczących krwawień ○ Spadku liczby płytek krwi w stopniu 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konieczne zakończenia leczenia u pacjentów z ciężkimi objawami zapalenia płuc (<i>pneumonitis</i>) ▪ Dopuszczone modyfikacje leczenia w przypadku toksyczności związanych z ALT/AST, bilirubiną, biegunką, neutropenią, trombotopenią oraz zakażeniami 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wstrzymanie w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej w stopniu 4 lub niehematologicznej w stopniu ≥ 2 i istotnej klinicznie; przy zmianie toksyczności hematologicznej do stopnia ≤ 1 i/lub poprawie morfologii krwi (ANC ≥ 1 × 10⁹/l, liczba płytek krwi ≥ 75 × 10⁹/l) bendamustyna może być wznowiona zgodnie z decyzją lekarza, ale

AKA	IDEL+R	B+R
<ul style="list-style-type: none"> ○ Nudności, wymiotów, biegunki w stopniu 3 lub 4, które utrzymywały się pomimo stosowania optymalnego leczenia przeciwwymiotnego lub przeciwbiegunkowego ○ Jakiegokolwiek innej toksyczności w stopniu 4 lub w stopniu 3, która nie była możliwa do kontrolowania ▪ Zasady: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku pierwszego i drugiego zdarzenia: wstrzymać podawanie AKA aż do wyzdrowienia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej, możliwość wznowienia w dawce podstawowej ○ 3 wystąpienia zdarzenia: wstrzymać AKA aż do wyzdrowienia do stopnia ≤ 1 lub wartości wyjściowej, możliwość wznowienia od 100 mg doustnie raz na dobę ○ 4 wystąpienia zdarzenia: należy zakończyć terapię AKA 		<p>może być uzasadnione zmniejszenie dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcje: <ul style="list-style-type: none"> ○ Toksyczność hematologiczna: w stopniu ≥ 3 do 50 mg/m² w 1 i 2 dniu każdego cyklu; nawrót toksyczności – do 25 mg/m² w dniu 1 i 2 każdego cyklu ○ Toksyczność niehematologiczna: istotna klinicznie toksyczność w stopniu ≥ 3 do 50 mg/m² w 1 i 2 dniu każdego cyklu

W najdłuższym okresie obserwacji o medianie ok. 4 lat (publikacja *Ghia 2022*) mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 44,2 miesiąca (zakres: 1,1-54,2) dla AKA, 11,5 miesiąca (zakres: 0,1-52,3) dla IDEL+R (tylko dla idelalazybu) i 5,6 miesiąca (zakres: 1,0-7,1) w grupie B+R (tylko dla bendamustyny). Zaznaczono też, że mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 99,1% (IQR: 48,3%; 100,0%) dla monoterapii AKA, 88,4% (IQR: 46,6%; 100,0%) dla IDEL+R (tylko dla idelalazybu) oraz 96,4% (IQR: 14,5%; 102,5%) w grupie B+R (tylko dla bendamustyny).

Natomiast zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Ghia 2020*, opóźnienie dawki zastosowano u 23% chorych leczonych AKA, 11% i 17% pacjentów odpowiedni dla B i R w grupie B+R oraz 58% i 19% odpowiednio dla IDEL i R w grupie IDEL+R – najczęstszą przyczyną były AEs, odpowiednio 19%, 9%, 11%, 57% i 18%. Z kolei redukcja dawki wystąpiła u 8% chorych z grupy AKA, 17% pacjentów otrzymujących B w grupie B+R i 47% chorych stosujących IDEL w grupie IDEL+R. Informacje te podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 136. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu ASCEND.

Parametr	AKA (N = 154)	B+R (N = 35)	IDEL+R (N = 118)
Mediana względnej intensywności dawki (IQR) [%]^	99,1% (IQR: 48,3%; 100,0%)	96,4% (IQR: 14,5%; 102,5%) (tylko dla bendamustyny)	88,4% (IQR: 46,6%; 100,0%) (tylko dla idelalazybu)
Opóźnienie dawki (%)^^	35 (23%)	B: 4 (11%) R: 6 (17%)	IDEL: 68 (58%) R: 23 (19%)
Redukcja dawki (%)^^	12 (8%)	B: 6 (17%) R: -	IDEL: 55 (47%) R: -

^ dane z publikacji Ghia 2022;

^^ dane z publikacji Ghia 2020.

Dodatkowo w badaniu ASCEND (publikacja Ghia 2022) podano także informacje na temat kolejnej terapii stosowanej po leczeniu analizowanym w próbie – zarówno w grupie AKA, jak i IC mediana liczby takiego leczenia wynosiła 1. W pierwszej grupie najczęściej chorzy otrzymali leki alkilujące inne niż bendamustyna, a w drugiej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Szczegółowe informacje przedstawia kolejna tabela.

Tabela 137. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu ASCEND.

Parametr^	AKA (N = 155)	IC (N = 155)
Mediana liczby kolejnych terapii (zakres)	1 (1-4)	1 (1-3)
1	27 (17,4%)	29 (18,7%)
2	8 (5,2%)	5 (3,2%)
3	1 (0,6%)	2 (1,3%)
≥ 4	2 (1,3%)	0 (0%)
Mediana czasu od pierwszej dawki do kolejnej terapii (zakres) [mies.]^^	10,2 (2-15)	11,1 (1-19)
Akalabrutynib	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Leki alkilujące inne niż bendamustyna	11 (7,1%)	12 (7,7%)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	14 (9,0%)	10 (6,5%)
Bendamustyna	2 (1,3%)	3 (1,9%)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Parametr [^]	AKA (N = 155)	IC (N = 155)
Bleomycyna	0 (0%)	1 (0,6%)
Doksorubicyna	5 (3,2%)	7 (4,5%)
Etopozyd	2 (1,3%)	1 (0,6%)
Ibrutynib	6 (3,9%)	7 (4,5%)
Mitoksantron	1 (0,6%)	0 (0%)
Inne BTKi	3 (1,9%)	1 (0,6%)
Leczenie oparte na platynie	2 (1,3%)	1 (0,6%)
Analogi puryn	2 (1,3%)	1 (0,6%)
Rytuksymab	14 (9,0%)	11 (7,1%)
Steroidy	9 (5,8%)	7 (4,5%)
Wenetoklaks	16 (10,3%)	14 (9,0%)
Alkaloidy, w tym <i>vinca</i>	6 (3,9%)	6 (3,9%)
Inne	3 (1,9%)	1 (0,6%)

[^] na podstawie głównego okresu obserwacji badania i okresie po *crossover*;

^{^^} dane z publikacji *Ghia 2020*.

16.1.4 Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ASCEND* było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizowane w populacji ITT. Ocenę PFS prowadzono centralnie przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję (IRC, z ang. *independent review committee*), zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od dnia randomizacji do progresji choroby lub zgon z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, ogólna odpowiedź na leczenie (definiowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR [odpowiedź całkowita, z ang. *complete response*], CRi [odpowiedź całkowita z niekompletną regeneracją szpiku, z ang. *CR with incomplete bone marrow recovery*], nPR [odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku, z ang. *nodular partial remission*] lub PR [odpowiedź częściowa, z ang. *partial response*]) w ocenie IRC oraz bezpieczeństwo. Pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi (DOR) – definiowany jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na wcześniejszą progresję choroby (ocenianych przez badaczy lub IRC według kryteriów IWCLL) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; czas wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy; ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badaczy oraz czas do następnego leczenia CLL (TTNT), definiowanej jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania, a także ocenę trwałej poprawy hematologicznej.

Powyższe informacje odnaleziono w publikacji *Ghia 2020* (mediana obserwacji wynosząca 16,1 miesiąca), publikacji *Ghia 2022* (mediana okresu obserwacji wynosząca ok. 4 lat) oraz dodatkowych doniesień konferencyjnych, w których odnaleziono dodatkowe informacje ze wspomnianych okresów obserwacji, jak i ponadto z okresu o medianie 22,0 miesiąca i ok. 3 lat. Gdzie było to możliwe zaprezentowano dane dla podgrup docelowych dla niniejszego raportu, tj. chorych bez del17p, pacjentów bez mutacji *TP53* oraz chorych bez obu tych zmian genetycznych.

Tabela 138. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania *ASCEND*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>); ocena IRC lub badaczy	czas od randomizacji do progresji choroby (ocenianej przez IRC lub badaczy wg kryteriów iwCLL 2008) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>)	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania w ocenie IRC lub badaczy
Czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. <i>duration response</i>)	czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR, CRi, nPR lub PR) do momentu wystąpienia progresji choroby (ocenianej przez IRC lub badaczy wg kryteriów iwCLL 2008) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpiło pierwsze
Czas do następnego leczenia (TTNT, z ang. <i>time to next CLL treatment</i>)	czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania
Trwała poprawa hematologiczna	poprawa cytopenii o $\geq 50\%$ lub stężenia hemoglobiny > 11 g/dl, płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ bądź liczby neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ z czasem trwania poprawy co najmniej 2 miesiące bez zastosowania transfuzji krwi lub czynników wzrostu

Do oceny wymienionych punktów końcowych użyto kryteriów iwCLL 2008 – szczegółowo przedstawiono je w załączniku.

16.1.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat oceny PFS dla poszczególnych okresów obserwacji próby ASCEND. W publikacji *Ghia 2020* odnaleziono informacje na temat PFS w populacji ogólnej, jak i bez mutacji *TP53* oraz bez delecji 17p w analizie niezależnej komisji oraz w populacji ogólnej w ocenie badaczy – mediana okresu obserwacji wynosiła dla tych danych 16,1 miesiąca (zakres: 0,03-22,4). Dodatkowo w analizie IRC dostępne były dane dla podgrupy chorych bez tych obu zmian genetycznych. W drugiej odnalezionej publikacji pełnotekstowej *Ghia 2022* przedstawiono natomiast informacje o PFS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 4 lat w populacji ogólnej, jak i bez mutacji *TP53* oraz bez delecji 17p oraz bez tych obu zmian genetycznych, ale tylko w ocenie badaczy. Dodatkowo zaprezentowano dane z doniesień *Ghia 2020a* i *Jurczak 2021* dla analizy PFS w ocenie badaczy w medianie okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 22,0 miesiąca i ok. 3 lata. Jako ograniczenie analizy PFS można wskazać, że 52% pacjentów (80/155), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby przeszło (*cross-over*) na monoterapię AKA.

Wszystkie powyższe dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 139. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs B+R oraz AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca						
AKA vs B+R						
PFS	ocena IRC	155	NO	36	16,9 (95% CI: 11,6; NO)	0,36 (0,19; 0,69); p < 0,0001
AKA vs IC						
PFS	ocena IRC	155	NO	155	16,5 (95% CI: 14,0; 17,1)	0,31 (0,20; 0,49); p < 0,0001
	ocena badaczy	155	NO (95% CI: NO; NO)	155	16,2 (95% CI: 14,0; NO)	0,28 (0,18; 0,45); p < 0,0001
Brak delecji 17p i brak mutacji TP53						
PFS	ocena IRC	132	NO	141	16,9 (95% CI: 14,1; 18,3)	0,32 (0,20; 0,52); p < 0,0001
Brak delecji 17p						
PFS	ocena IRC	127	bd.	129	bd.	0,33 (0,21; 0,54); IS
Brak mutacji TP53						
PFS	ocena IRC	113	bd.	119	bd.	0,33 (0,20; 0,57); IS
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca						
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	16,8 (bd.)	0,27 (bd.); p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata						
AKA vs B+R						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	18,6 (bd.)	0,25 (0,16; 0,40); p < 0,0001

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	16,8 (bd.)	0,29 (0,21; 0,41); p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata						
AKA vs B+R						
PFS	ocena badaczy	155	NO	36	18,6 (bd.)	0,24 (0,16; 0,38); p < 0,001
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	155	NO	155	16,8 (bd.)	0,28 (0,20; 0,38); p < 0,001
Brak delecji 17p i brak mutacji TP53						
PFS	ocena badaczy	108	NO	111	22,3 (bd.)	0,30 (0,20; 0,44), p < 0,001
Brak delecji 17p						
PFS	ocena badaczy	127	bd.	129	bd.	0,32 (0,23; 0,45); IS
Brak mutacji TP531						
PFS	ocena badaczy	113	bd.	119	bd.	0,28 (0,19; 0,41); IS

NO nie osiągnięto.

W najkrótszym okresie obserwacji o medianie 16,1 miesiąca w analizie PFS w ocenie IRC w grupie leczonej AKA nie osiągnięto mediany, natomiast w grupie B+R wyniosła ona 16,9 miesiąca, a w grupie IC 16,5 miesiąca. Różnice te były istotne – monoterapia akalabrutynibem prowadziła do istotnego opóźnienia progresji choroby lub zgonu zarówno w porównaniu do B+R, jak i IC, odpowiednio HR = 0,36 (95% CI: 0,19; 0,69), p < 0,0001 i HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49), p < 0,0001. Podobnie było dla oceny PFS w docelowych dla niniejszego raportu podgrupach pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53, bez delecji 17p oraz bez mutacji TP53, odpowiednio HR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,52), p < 0,0001, HR = 0,33 (95% CI: 0,21; 0,54) i HR = 0,33 (95% CI: 0,20; 0,57).

Tożsame wnioskowanie wynikało z analizy PFS wykonanej przez badaczy w dłuższych okresach obserwacji. Dla jego mediany wynoszącej 22,0 miesiąca HR dla porównania AKA vs IC w populacji ogólnej wyniósł 0,27, $p < 0,0001$, a dla mediany ok. 3 lat dla porównania AKA vs IC HR wyniósł 0,25 (0,16; 0,40); $p < 0,0001$ i dla porównania AKA vs IC 0,29 (95% CI: 0,21; 0,41), $p < 0,0001$. Wartość ta utrzymała się także dla obserwacji o medianie wynoszącej ok. 4 lat – HR = 0,28 (95% CI: 0,20; 0,38), $p < 0,001$. Natomiast w podgrupie chorych bez delecji 17p oraz bez mutacji *TP53* w najdłuższym okresie obserwacji wynosiła ona odpowiednio HR = 0,32 (95% CI: 0,23; 0,45) i HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,45), a wśród pacjentów bez tych obu zmian genetycznych HR wyniósł 0,30 (95% CI: 0,20; 0,44), $p < 0,001$. W przypadku porównania AKA vs B+R w okresie obserwacji o medianie ok. 4 lat badacze także odnotowali znamienne opóźnienia progresji choroby lub zgonu dla pierwszej interwencji, HR = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,38), $p < 0,001$.

Badacze podali także, że 12-miesięczny PFS w grupie monoterapii AKA wyniósł 88% (95% CI: 81%; 92%), a w grupie B+R 69% (95% CI: 50%; 82%). Z kolei 18-miesięczny PFS wynosił 82% w grupie AKA i 48% w grupie kontrolnej (dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2020a*). Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Jurczak 2021* zaznaczono, że 36-miesięczny PFS wyniósł 66% w grupie AKA i 5% w grupie IC. Z kolei w publikacji *Ghia 2022* podano, że 42-miesięczny PFS wyniósł 62% w grupie AKA i 5% w grupie B+R.

16.1.4.1.1 Analiza w podgrupach

16.1.4.1.1.1 PFS w ocenie IRC

W badaniu *ASCEND* w publikacji *Ghia 2020* przedstawiono także inne analizy w podgrupach dla oceny PFS przeprowadzonej przez niezależną komisję niż te wymienione we wcześniejszym rozdziale – zamieszczono je w poniższej tabeli i na kolejnym wykresie (podkreśleniem zaznaczono na nim podgrupy docelowe dla niniejszego raportu, wynikające z treści wnioskowanego programu lekowego). W większości podgrup odnotowano podobne wyniki jak w populacji ogólnej, które wskazywały na istotną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do chorych otrzymujących terapię z wyboru badacza – nieistotne różnice między grupami stwierdzono tylko w podgrupie pacjentów ze stopniem sprawności 2 wg ECOG, chorych z co najmniej 4 wcześniejszymi terapiami oraz pacjentów z Azji i chorych z Australii/Nowej Zelandii.

Tabela 140. Ocena PFS przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie ASCEND (publikacja *Ghia 2020*).

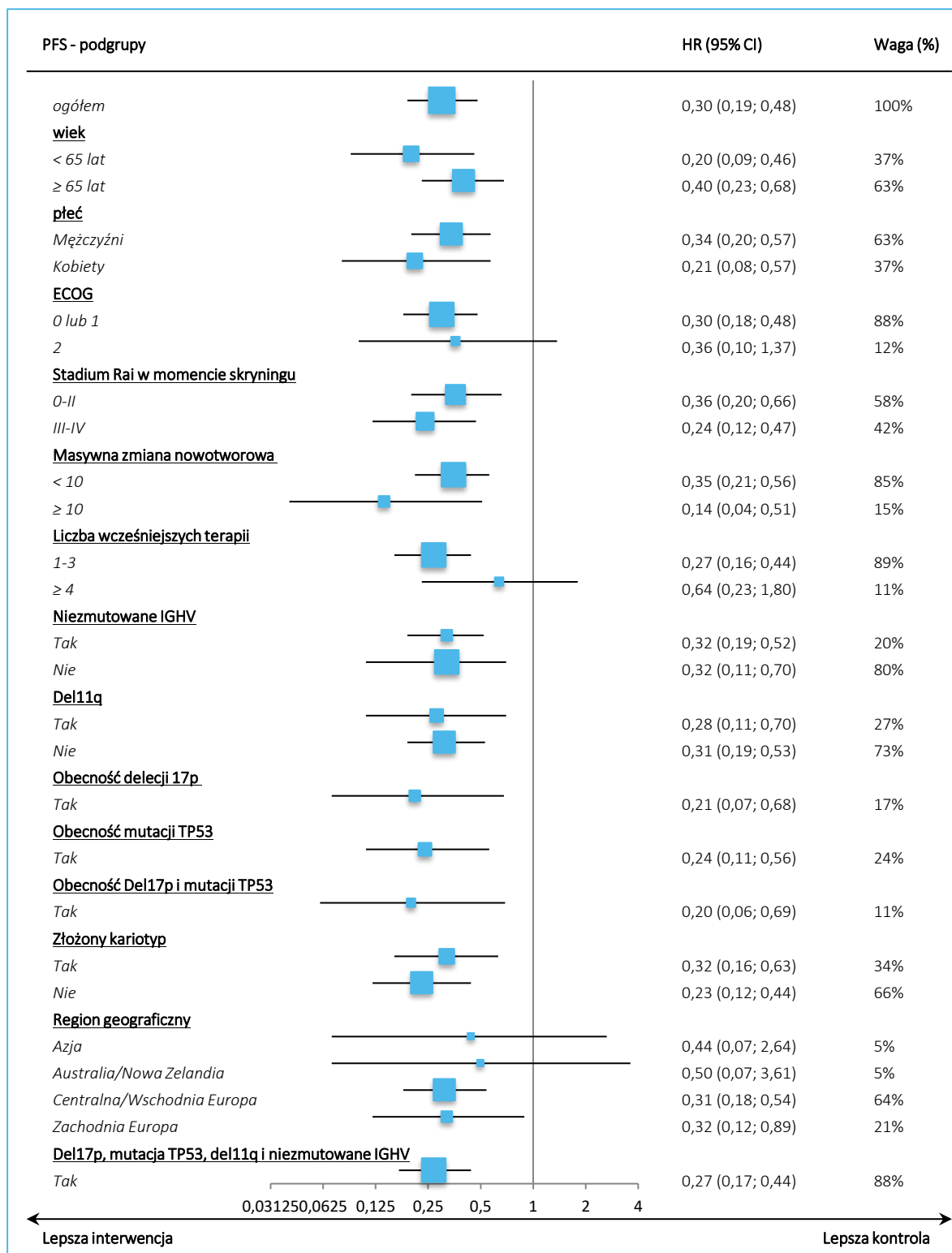
Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)
	AKA	IC	
Ogółem (bez stratyfikacji)	27/155	68/155	0,30 (0,19; 0,48)
Wiek	< 65 lat	7/58	0,20 (0,09; 0,46)
	≥ 65 lat	20/97	0,40 (0,23; 0,68)
Płeć	Mężczyźni	22/108	0,34 (0,20; 0,57)
	Kobiety	5/47	0,21 (0,08; 0,57)
Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG	0 lub 1	24/137	0,30 (0,18; 0,48)
	2	3/18	0,36 (0,10; 1,37)
Stopień Rai w momencie skryningu	0-II	16/90	0,36 (0,20; 0,66)
	II-IV	11/65	0,24 (0,12; 0,47)
Masywna zmiana nowotworowa [cm]	< 10	24/133	0,35 (0,21; 0,56)
	≥ 10	3/22	0,14 (0,04; 0,51)
Liczba wcześniejszych terapii	1-3	21/139	0,27 (0,16; 0,44)
	≥ 4	6/16	0,64 (0,23; 1,80)
Niezmutowane IGHV	Tak	5/33; mediana [mies.]: NO	0,32 (0,19; 0,52); p < 0,0001
	Nie	22/118; mediana [mies.]: NO	0,32 (0,11; 0,94); p = 0,030
Del11q	Tak	bd./39; mediana [mies.]: NO	0,28 (0,11; 0,70); p = 0,0037
	Nie	bd./116; mediana [mies.]: NO	0,31 (0,19; 0,53); p < 0,0001
Del17p	Tak	4/28	0,21 (0,07; 0,68)
Mutacja TP53	Tak	8/39	0,24 (0,11; 0,56)
Obecność Del17p i mutacji TP53	Tak	bd./22; mediana [mies.]: NO	0,20 (0,06; 0,69); p = 0,0050
Złożony kariotyp	Tak	12/50	0,32 (0,16; 0,63)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)
	AKA	IC	
Nie	12/97	40/92	0,23 (0,12; 0,44)
Azja	2/7	3/7	0,44 (0,07; 2,64)
Australia/Nowa Zelandia	2/9	2/7	0,50 (0,07; 3,61)
Region geograficzny Centralna/Wschodnia Europa	18/99	45/99	0,31 (0,18; 0,54)
Północna Ameryka	0/8	4/9	Nie oszacowano
Zachodnia Europa	5/32	14/33	0,32 (0,12; 0,89)
Del17p, mutacja <i>TP53</i> , del11q i niezmutowane <i>IGHV</i>	bd./135; mediana [mies.]: NO	bd./137; mediana [mies.]: 16,2 (95% CI: 13,9; 17,0)	0,27 (0,17; 0,44), p < 0,0001

NO nie osiągnięto.

Wykres 31. Analiza PFS w ocenie IRC, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie ASCEND (publikacja *Ghia 2020*).

16.1.4.1.1.2 PFS w ocenie badaczy

W badaniu ASCEND w publikacji *Ghia 2022* przedstawiono także inne analizy w podgrupach dla oceny PFS przeprowadzonej badaczy niż te wymienione we wcześniejszym rozdziale – zamieszczono je w poniższej tabeli i na kolejnym wykresie (podkreśleniem zaznaczono na nim podgrupy docelowe dla niniejszego raportu, wynikające z treści wnioskowanego programu lekowego). W większości podgrup odnotowano podobne wyniki jak w populacji ogólnej, które wskazywały na istotną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do chorych otrzymujących terapię z wyboru badacza – nieistotne różnice między grupami stwierdzono tylko w podgrupie pacjentów ze złożonym kariotypem.

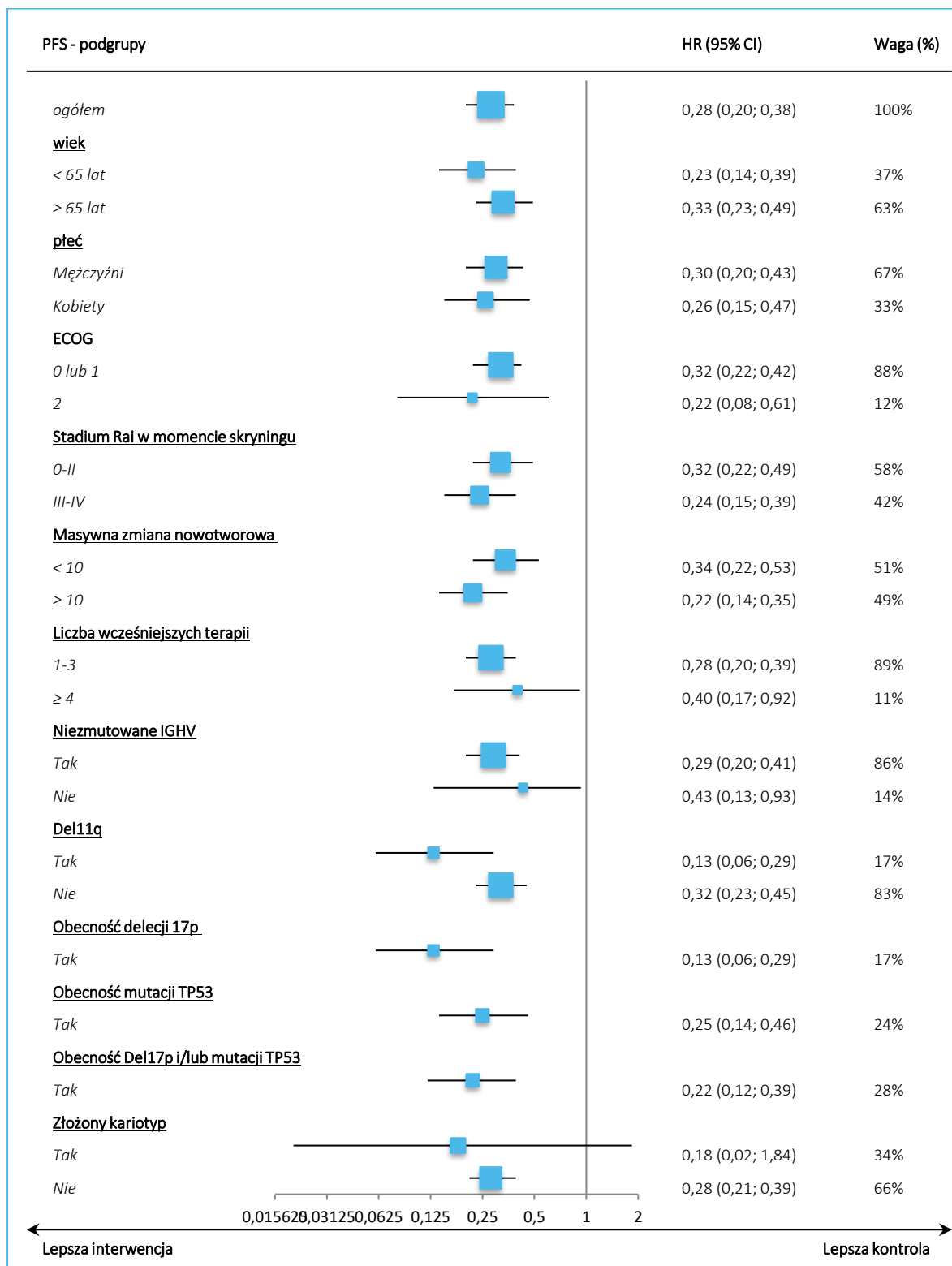
Tabela 141. Ocena PFS przez badaczy, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie ASCEND (publikacja *Ghia 2022*).

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)
	AKA	IC	
Ogółem (bez stratyfikacji)	62/155	119/155	0,28 (0,20; 0,38)
Wiek	< 65 lat	21/58	0,23 (0,14; 0,39)
	≥ 65 lat	41/97	0,33 (0,23; 0,49)
Płeć	Mężczyźni	45/108	0,30 (0,20; 0,43)
	Kobiety	17/47	0,26 (0,15; 0,47)
Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG	0 lub 1	57/137	0,32 (0,22; 0,42)
	2	5/18	0,22 (0,08; 0,61)
Stopień Rai w momencie skryningu	0-II	37/90	0,32 (0,22; 0,49)
	II-IV	25/65	0,24 (0,15; 0,39)
Masywna zmiana nowotworowa [cm]	< 5	30/79	0,34 (0,22; 0,53)
	≥ 5	32/76	0,22 (0,14; 0,35)
Liczba wcześniejszych terapii	1-3	53/139	0,28 (0,20; 0,39)
	≥ 4	9/16	0,40 (0,17; 0,92)

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N		HR (95% CI)	
	AKA	IC		
Niezmutowane <i>IGHV</i>	Tak	47/109; mediana [mies.]: NO	93/119; mediana [mies.]: 16,2	0,29 (0,20; 0,41)
	Nie	6/21; mediana [mies.]: NO	11/17; mediana [mies.]: 36,5	0,34 (0,13; 0,93)
Del17p	Tak	12/28	22/26	0,13 (0,06; 0,29)
Mutacja <i>TP53</i>	Tak	18/39	29/34	0,25 (0,14; 0,46)
Obecność Del17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Tak	bd./44	bd./42	0,22 (0,12; 0,39)
Złożony kariotyp	Tak	12/50	24/46	0,18 (0,02; 1,84)
	Nie	12/97	40/92	0,28 (0,21; 0,39)

NO nie osiągnięto.

Wykres 32. Analiza PFS w ocenie badacza, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie ASCEND (publikacja Ghia 2022).



16.1.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) w badaniu *ASCEND* zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, u których nie stwierdzono zgonu w momencie daty odcięcia danych byli cenzorowani w ostatniej dacie, w której było wiadomo, że pozostawali przy życiu. Natomiast chorzy, o których było wiadomo, że zmarli po dacie odcięcia danych lub pozostawali przy życiu w tym dniu byli cenzorowani na tą datę. Przeżycie całkowite jako jedyny punkt końcowy nie był analizowany w populacji ITT. Jako ograniczenie analizy OS można wskazać, że 52% pacjentów (80/155), którzy byli randomizowani do grupy IC, po stwierdzeniu progresji choroby przeszło (*cross-over*) na monoterapię AKA.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca 15 (10%) pacjentów w grupie monoterapii AKA i 18 chorych (12%, w tym 5 w grupie B+R) w grupie terapii z wyboru badacza zmarło. W żadnej z tych grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,42; 1,66), $p = 0,61$ i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami. Badacze podali także, że 12-miesięczne OS wyniosło 94% (95% CI: 89%; 97%) dla monoterapii akalabrutynibem i 91% (95% CI: 85%; 94%) dla grupy terapii wybranej przez badacza. Z kolei dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiąca 18-miesięczny OS wyniósł 88% w obu grupach (dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 3 lat HR dla OS też był nieistotny i wyniósł 0,69 (0,43; 1,10); $p = 0,1184$. Natomiast dla najdłuższego okresu obserwacji HR dla OS był w populacji ogólnej także nieistotny i wyniósł 0,69 (95% CI: 0,46; 1,04), $p = 0,0781$, podczas gdy wśród pacjentów bez delecji 17p i mutacji *TP53*, a więc grupie docelowej niniejszego raportu, wskazywał na znamiennej redukcję ryzyka zgonu chorego podczas terapii AKA, HR = 0,56 (95% CI: 0,33; 0,94), $p = 0,025$. Jak podali badacze, 42-miesięczne OS wyniosło 78% w grupie AKA i 65% w grupie IC.

Tabela 142. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IC; badanie *ASCEND*.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	n	Mediana (95% CI)	n	Mediana (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca					
AKA vs IC					
OS	155	NO	155	NO	0,84 (0,42; 1,66); $p = 0,61$

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	n	Mediana (95% CI)	n	Mediana (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lat[^]					
AKA vs IC					
OS	155	NO	155	NO	0,69 (0,43; 1,10); p = 0,1184
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata					
AKA vs IC					
OS	155	NO	155	NO	0,69 (0,46; 1,04); p = 0,0781
Brak delecji 17p i brak mutacji TP53					
OS	108	NO	111	NO	0,56 (0,33; 0,94); p = 0,025

NO nie osiągnięto;

^{^^^} doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

16.1.4.3 Odpowiedź na leczenie

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*), którą zdefiniowano jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, CRi, nPR lub PR w trakcie badania.

Analizę tego punktu końcowego oparto na badaniach fizykalnych, ocenie objawów, analizie radiologicznej i ocenie hematologicznej zgodnie z przyjętym harmonogramem. Oceny punktu końcowego dokonywano co 12 tygodni (\pm 14 dni), przy czym pierwsza ocena radiologiczna już podczas trwania analizowanej terapii (*on-treatment*) odbywała się w 4 dniu cyklu, a druga w 7 dniu 2 cyklu. Ta procedura powtarzała się do 25 cyklu, a następnie co 24 tygodnie (\pm 14 dni). Oceny parametrów hematologicznych były wykonywane w ciągu 7 dni od tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego. Biopsje szpiku kostnego wykonywano w ciągu 8-12 tygodni od tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego, podczas której stwierdzono CR.

W krótszym okresie obserwacji wartość ORR, jak i pozostałych rodzajów odpowiedzi na leczenie została oceniona zarówno przez IRC, jak i lokalnych badaczy – niestety dane te zaprezentowano w większości na wykresach uniemożliwiających odczytanie dokładnych wartości (dokładne wartości dla oceny IRC odnaleziono w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*). W nieco dłuższych okresach

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

obserwacji w odnalezionych abstraktach nie sprecyzowano czy ORR analizowała IRC czy badacze. Z kolei w najdłuższym okresie obserwacji o medianie ok. 4 lat informacje o odpowiedzi na leczenie dotyczyły tylko oceny badaczy.

Odnalezione informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 143. Ocena odpowiedzi obiektywnej i innych rodzajów odpowiedzi – analiza IRC i lokalnych badaczy; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA	IC	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	
	n/N (%)	n/N (%)			
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca					
ORR	ocena IRC	126/155 (81%; 95% CI: 74%; 87%)	117/155 (75%; 95% CI: 68%; 82%)	1,08 (0,96; 1,21) p = 0,2155, p = 0,22^	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2131
	ocena badaczy	122/155 (79%; 95% CI: 72%; 85%)	129/155 (83%; 95% CI: 77%; 88%)	0,95 (0,85; 1,05) p = 0,3120, p = 0,34^	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,3104
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą#	136* (88%; 95% CI: 82%; 93%)	119* (77%; 95% CI: 70%; 83%#)	1,14 (1,03; 1,27) p = 0,0124, p = 0,01#	0,11 (0,03; 0,19) NNT = 10 (6; 40) p = 0,0107	
CR (IRC)#	0/155 (0%)	2/155 (1%)	0,20 (0,01; 4,13) p = 0,2976	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2419	
PR (IRC)#	126/155 (81%)	115/155 (74%)	1,10 (0,97; 1,23) p = 0,1347	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1317	
PR z limfocytozą (IRC)#	11/155 (7%)	3/155 (2%)	3,67 (1,04; 12,89) p = 0,0428	0,05 (0,01; 0,10) NNT = 20 (11; 175) p = 0,0274	
Choroba stabilna (IRC)#	9/155 (6%)	12/155 (8%)	0,75 (0,33; 1,73) p = 0,4996	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4974	
Progresja choroby (IRC)#	2/155 (1%)	1/155 (1%)	2,00 (0,18; 21,83) p = 0,5698	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5616	
bd.#	7/155 (5%)	22/155 (14%)	-	-	
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące^^					
ORR**	124*/155 (80%)	130*/155 (84%)	0,95 (0,86; 1,06) p = 0,3764	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3751	
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą**	143*/155 (92%)	136*/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838	

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Punkt końcowy	AKA	IC	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	n/N (%)	n/N (%)		
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^^}				
ORR**	129*/155 (83%)	132*/155 (85%)	0,98 (0,89; 1,08) p = 0,6406	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6403
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą**	143*/155 (92%)	136*/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata (ocena badaczy)				
ORR	128/155 (83%; 95% CI: 76%; 88%)	130/155 (84%; 95% CI: 77%; 89%)	0,98 (0,89; 1,09) p = 0,7612	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7611
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą	143/155 (92%)	136/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838
CR	8/155 (5%)	8/155 (5%)	1,00 (0,39; 2,60) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
CR z niepełną odbudową hematologiczną	2*/155 (1%)	2*/155 (1%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
PR	113*/155 (73%)	119*/155 (77%)	0,95 (0,83; 1,08) p = 0,4328	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4318
PR z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku	6*/155 (4%)	0/155 (0%)	13,00 (0,74; 228,79) p = 0,0796	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0199
PR z limfocytozą	16*/155 (10%)	6*/155 (4%)	2,67 (1,07; 6,63) p = 0,0349	0,06 (0,01; 0,12) NNT = 16 (9; 129) p = 0,0258
Choroba stabilna	8*/155 (5%)	11*/155 (7%)	0,73 (0,30; 1,76) p = 0,4797	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4771
Progresja choroby	2*/155 (1%)	2*/155 (1%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* nie określono czy jest to ocena IRC czy ocena badaczy – przyjęto, że jest to ocena IRC;

dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019* i prezentacji do niego;

^ dane z publikacji *Ghia 2020*;

^^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*;

^^^ doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

W badaniu *ASCEND* w krótszym okresie obserwacji w ramieniu akalabrutynibu odpowiedź obiektywną (w ocenie IRC) stwierdzono u 81,3% pacjentów, a w grupie IC u 75,5% chorych. Różnice te nie były istotne statystycznie – RB = 1,08 (95% CI: 0,96;1,21), p = 0,2155. W przypadku oceny badaczy, ORR wystąpiła u odpowiednio 78,7 % vs 83,2% chorych. Oszacowana korzyść względna wystąpienia ORR wyniosła 0,95 (95% CI: 0,85; 1,05), p = 0,3120 i także był to wynik nieistotny statystycznie. Istotne wyniki

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

na korzyść monoterapii akalabrutynibem odnotowano natomiast w przypadku ORR z częściową odpowiedzią z limfocytozą i częściową odpowiedzią z limfocytozą, odpowiednio $RB = 1,14$ (95% CI: 1,03; 1,27), $p = 0,0124$ i $RB = 3,67$ (95% CI: 1,04; 12,89), $p = 0,0428$.

Analiza w dłuższym okresie obserwacji potwierdziła wnioskowanie o braku istotnych różnic między analizowanymi grupami w ocenie ORR, którą stwierdzono odpowiednio u 80% i 84% pacjentów w okresie obserwacji o medianie 22,0 miesiące i u 83% i 85% pacjentów w okresie obserwacji o medianie ok. 3 lat, a RB wyniósł odpowiednio 0,95 (95% CI: 0,86; 1,06) i 0,98 (95% CI: 0,89; 1,08).

Z kolei dla najdłuższego okresu obserwacji w ramach oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez badaczy nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a IC pod względem większości rodzajów odpowiedzi, w tym ORR, z wyjątkiem PR z limfocytozą, która występowała ponad 2,5 razy częściej podczas terapii akalabrutynibem, $RB = 2,67$ (95% CI: 1,07; 6,63), $p = 0,0349$, $NNT = 16$ (95% CI: 9; 129).

16.1.4.4 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Punkt końcowy czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*) zdefiniowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji choroby bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ocenie badaczy lub IRC wg kryterium IWCLL, w zależności co wystąpiło pierwsze.

Tabela 144. Ocena DOR; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca (ocena IRC)					
DOR	155	NO	155	13,6 (95% CI: 11,9; NO)	0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata (ocena badaczy)					
DOR	155	NO	155	18,3 (bd.)	0,23 (95% CI: 0,16; 0,33), p < 0,001

NO nie osiągnięto.

W grupie AKA nie osiągnięto mediany DOR, a w grupie IC mediana ta wyniosła 13,6 miesięcy (95% CI: 11,9; NO). HR był istotny statystycznie i wyniósł 0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), $p < 0,0001$. Podobnie było dla analizy DOR w ocenie badaczy w najdłuższym okresie obserwacji, $HR = 0,23$ (95% CI: 0,16; 0,33), $p < 0,001$.

W doniesieniu konferencyjnym *Ghia 2019* podano dodatkowo, że 12-miesięczny DOR wyniósł 85% (95% CI: 76%; 91%) w grupie monoterapii akalabrutynibem i 60% (95% CI: 48%; 69%) w grupie kontrolnej, zaś 42-miesięczny odpowiednio 60% i 15%.

16.1.4.5 Czas do następnego leczenia CLL (TTNT)

Punkt końcowy czas do następnego leczenia CLL (TTNT, z ang. *Time to next CLL treatment*) definiowany jest jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania. Wśród chorych, którzy przeszli na leczenie akalabrutynibem w wyniku *cross-over* TTNT definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia AKA do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania. Pozyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 145. Czas do wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA		IC		HR (95% CI), p
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca					
TTNT	155	NO	155	NO	0,35 (95% CI: 0,21; 0,58), p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata					
TTNT1	155	NO	155	22,5 (bd.)	0,29 (95% CI: 0,21; 0,40), p < 0,001

NO nie osiągnięto.

Ryzyko wystąpienia konieczności wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół było znacznie mniejsze w grupie akalabrutynibu w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji, odpowiedni HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58), p < 0,0001 i HR = 0,29 (95% CI: 0,21; 0,40), p < 0,001.

Badacze podali, że 12-miesięczny TTNT wyniósł 89% (95% CI: 83%; 93%) w grupie AKA i 80% (95% CI: 72%; 85%) w grupie IC, natomiast 42-miesięczny odpowiednio 64% i 20% (dane z publikacji *Ghia 2022*).

16.1.4.6 Trwała poprawa hematologiczna

W ocenianym badaniu autorzy podali dokładnej, że trwała poprawę hematologiczną zdefiniowano jako poprawę cytopenii o $\geq 50\%$ lub stężenia hemoglobiny > 11 g/dl, płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ bądź liczby

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

neutrofilów $> 1,5 \times 10^9/l$ z czasem trwania poprawy co najmniej 2 miesiące bez zastosowania transfuzji krwi lub czynników wzrostu.

Wskazano, że utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 67%, a w grupie IC 64%, ale różnice te były nieistotnie. Poprawa w stężeniu hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 80% vs 87%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią odpowiednio 78% vs 78% – w obu przypadkach różnice także nie były znamienne.

Tabela 146. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	IC, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią	10*/15 (67%)	7*/11 (64%)	1,05 (0,59; 1,86) p = 0,8734	0,03 (-0,34; 0,40) p = 0,8728
Utrzymująca się poprawa stężenie hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią	40*/50 (80%)	35*/46 (87%)	1,05 (0,85; 1,30) p = 0,6448	0,04 (-0,13; 0,20) p = 0,6437
Utrzymująca się poprawa liczby płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią	45*/58 (78%)	45*/58 (78%)	1,00 (0,82; 1,22) p = 1,0000	0,00 (-0,15; 0,15) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

16.1.4.7 Transformacja Richtera

W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono również wyniki oceny częstości występowania transformacji Richtera dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca, które podsumowano poniżej.

Tabela 147. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IC; badanie ASCEND.

Punkt końcowy	AKA n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
AKA vs IC				
Transformacja Richtera	4/155 (2,6%*)	5/155 (3,2%*)	0,80 (0,22; 2,92) p = 0,7357	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7351
AKA vs B+R				
Transformacja Richtera	4/155 (2,6%*)	1/36 (2,8%*)	0,93 (0,11; 8,06) p = 0,9468	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9480

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyróżnionymi grupami w zakresie częstości występowania transformacji Richtera.

16.1.5 Bezpieczeństwo

W publikacji *Ghia 2020* do badania *ASCEND* przedstawiono dane dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do jego zakończenia lub redukcji dawki, oraz oddzielnie dla pojedynczych TEAEs, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, TEAEs o znaczeniu klinicznym i sercowych AEs występujących podczas leczenia oraz TEAEs w postaci zakażeń w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Dane te zebrano w rozdziałach poniżej.

Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 44,2 miesiąca (zakres: 1,1-54,2) dla AKA, 11,5 miesiąca (zakres: 0,1-52,3) dla IDEL+R (tylko dla idelalizybu) i 5,6 miesiąca (zakres: 1,0-7,1) w grupie B+R (tylko dla bendamustyny). Gdzie było to możliwe prezentowane dane z 4 okresów obserwacji o medianie 16,1, 22,0 miesięcy, około 3 lat (36 miesięcy) oraz około 4. lat. Źródła danych zaznaczano odpowiednimi przypisami.

16.1.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu *ASCEND* przedstawiono w tabeli poniżej. W najdłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a B+R w ocenie ciężkich TEAEs, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, jak i TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia. Tylko TEAEs bez względu na stopień nasilenia występowały istotnie częściej podczas terapii AKA, RR = 1,21 (95% CI: 1,02; 1,43), p = 0,0267, NNH = 6 (95% CI: 4; 32).

Tabela 148. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs B+R; badanie *ASCEND*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Bez względu na stopień nasilenia				
Ogółem (1-4 stopień nasilenia) TEAEs	138 (89,6%)	26 (74,3%)	1,21 (0,99; 1,48) p = 0,0691	0,15 (0,00; 0,31) p = 0,0490
Ogółem (1-5 stopień nasilenia) TEAEs	144 (94%)	28 (80%)	1,17 (0,99; 1,39) p = 0,0734	0,14 (0,00; 0,27) p = 0,0553

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie TEAEs	44 (29%)	9 (26%)	1,11 (0,60; 2,06) p = 0,7374	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7287
TEAEs prowadzące do zgonu [^]	8 (5%)	4 (11%)	0,45 (0,14; 1,43) p = 0,1763	-0,06 (-0,17; 0,05) p = 0,2714
≥ 3 stopień nasilenia				
Ogółem TEAEs	70 (45,5%)	15 (42,9%)	1,06 (0,70; 1,61) p = 0,7836	0,03 (-0,16; 0,21) p = 0,7795
Ciężkie TEAEs	41 (27%)	9 (26%)	1,04 (0,56; 1,93) p = 0,9127	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^}				
Bez względu na stopień nasilenia				
Ciężkie TEAEs	59* (38%)	9* (26%)	1,49 (0,82; 2,71) p = 0,1911	0,13 (-0,04; 0,29) p = 0,1319
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Bez względu na stopień nasilenia				
Ogółem TEAEs	149 (97%)	28 (80%)	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0267	0,17 (0,03; 0,30) NNH = 6 (4; 32) p = 0,0153
Ciężkie TEAEs	70 (45%)	9 (26%)	1,77 (0,98; 3,19) p = 0,0580	0,20 (0,03; 0,36) p = 0,0189
TEAEs prowadzące do zgonu	16 (10,4%)	2 (5,7%)	1,82 (0,44; 7,55) p = 0,4104	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3126
≥ 3 stopień nasilenia				
Ogółem TEAEs	104 (68%)	17 (49%)	1,39 (0,97; 1,99) p = 0,0712	0,19 (0,01; 0,37) p = 0,0404

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w treści publikacji podano inne wyniki, tj. odpowiednio 6 (4%) vs 2 (6%), ale różnice między grupami także nie były istotne dla tych danych – RR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,24); p = 0,6299;

^{^^} doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

16.1.5.2 TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

W kolejnej tabeli przedstawiono informację na temat zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas leczenia, które doprowadziły do jego zakończenia. Z uwagi na brak możliwości oszacowania u ile osób ogółem wystąpiły TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia w grupie kontrolnej B+R (podano osobne

informacje dla każdego leku z jej składowych i nie wiadomo czy takie dane uwzględniały tych samych pacjentów) zrezygnowano dla niej z obliczania wartości RR i RD w porównaniu do AKA dla okresu obserwacji o medianie 16,1 miesiąca.

W grupie AKA z powodu TEAEs leczenie zakończyło 10% chorych, w grupie B+R terapię bendamustyną z tego samego powodu zakończyło 11% pacjentów, a leczenie rytuksymabem 17% chorych. W grupie AKA oraz B+R każde odnotowane TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia stwierdzano u pojedynczych chorych (wśród nich były m.in. ból brzucha, zwiększona aktywność ALT, nowotwór mózgu, zastoinowa niewydolność serca czy niedokrwienie mózgu w pierwszej grupie i reakcje związane z wlewem, urosepsa, ostra niewydolność serca czy nowotwór żołądka w grupie drugiej). W medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiąca, około 3 lat oraz ok. 4 lat nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie tego punktu końcowego, odpowiednio RR = 0,91 (95% CI: 0,40; 2,06), p = 0,8189, RR = 1,21 (95% CI: 0,55; 2,67), p = 0,6336 i RR = 1,36 (95% CI: 0,62; 2,98), p = 0,4372.

Tabela 149. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Prowadzące do zakończenia leczenia	16 (10%)	BEN: 4 (11%) RTX: 6 (17%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące				
Prowadzące do zakończenia leczenia	24* (16%)	6* (17%)	0,91 (0,40; 2,06) p = 0,8189	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8240
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^^				
Prowadzące do zakończenia leczenia	32 (20,8%)	6 (17,1%)	1,21 (0,55; 2,67) p = 0,6336	0,04 (-0,10; 0,18) p = 0,6116
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Prowadzące do zakończenia leczenia	36 (23%)	6 (17%)	1,36 (0,62; 2,98) p = 0,4372	0,06 (-0,08; 0,20) p = 0,3883

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym 4 (11,4%) chorych bendamustynę i 6 (17,1%) rytuksymab;

^^ doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

16.1.5.3 TEAEs prowadzące do redukcji dawki

Informacje na temat TEAEs prowadzących do redukcji dawki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 150. TEAEs prowadzące do redukcji dawki; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Prowadzące do redukcji dawki	5 (3%)	6 (17%) [^]	0,19 (0,06; 0,59) p = 0,0039	-0,14 (-0,27; -0,01) NNT = 8 (4; 91) p = 0,0333
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Prowadzące do redukcji dawki	10 (6%)	5 (14%)	0,45 (0,17; 1,25) p = 0,1256	-0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,2117

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane odpowiednio dla B.

W krótszym okresie obserwacji odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania TEAEs prowadzących do redukcji dawki w przypadku porównania AKA vs B+R, RR = 0,19 (95% CI: 0,06; 0,59), NNT = 8 (95% CI: 4; 91), p = 0,0039. W dłuższym okresie różnice między grupami nie były znamienne.

16.1.5.4 TEAEs prowadzące do opóźnienia dawki

Informacje na temat TEAEs prowadzących do opóźnienia dawki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 151. TEAEs prowadzące do opóźnienia dawki; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Prowadzące do opóźnienia dawki	35 (23%)	4 (11%) [^]	1,99 (0,76; 5,23) p = 0,1636	0,11 (-0,01; 0,24) p = 0,0752

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dla B.

Dla porównania AKA vs B+R nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania TEAEs prowadzących do opóźnienia dawki.

16.1.5.5 Poszczególne TEAEs

W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych TEAEs dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub TEAEs stopnia ≥ 3 występujących u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup (założenia dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca i ok. 4 lat; dla okresu obserwacji o medianie 22,0 miesięcy oraz 36 miesięcy przedstawiono informacje dla jakiegokolwiek AE u $\geq 15\%$ chorych). Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia nasilenia. Informacje te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 152. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Neutropenia	30 (19,5%)	12 (34,3%)	0,57 (0,32; 0,99) p = 0,0478	-0,15 (-0,32; 0,02) NNH = 7 (4; 48) p = 0,0864
Biegunka	28 (18,2%)	5 (14,3%)	1,27 (0,53; 3,06) p = 0,5903	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5598
Gorączka	19 (12,3%)	6 (17,1%)	0,72 (0,31; 1,67) p = 0,4435	-0,05 (-0,18; 0,09) p = 0,4862
Kaszel	23 (14,9%)	2 (5,7%)	2,61 (0,65; 10,57) p = 0,1778	0,09 (0,00; 0,19) p = 0,0579
Zakażenia górnych dróg oddechowych	22 (14,3%)	4 (11,4%)	1,25 (0,46; 3,40) p = 0,6619	0,03 (-0,09; 0,15) p = 0,6380
Ból głowy	34 (22,1%)	0 (0%)	16,03 (1,01; 255,28) p = 0,0495	0,22 (0,14; 0,30) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Trombocytopenia	17 (11,0%)	5 (14,3%)	0,77 (0,31; 1,95) p = 0,5857	-0,03 (-0,16; 0,09) p = 0,6137
Niedokrwistość	23 (14,9%)	4 (11,4%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	15 (9,7%)	8 (22,9%)	0,43 (0,20; 0,93) p = 0,0311	-0,13 (-0,28; 0,02) NNH = 8 (4; 65) p = 0,0799
Nudności	11 (7,1%)	7 (20,0%)	0,36 (0,15; 0,86) p = 0,0209	-0,13 (-0,27; 0,01) NNH = 8 (4; 100) p = 0,0691
Zapalenie płuc	16 (10,4%)	2 (5,7%)	1,82 (0,44; 7,55) p = 0,4104	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3126
Wysypka	10 (6,5%)	2 (5,7%)	1,14 (0,26; 4,96) p = 0,8649	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8593
Zaparcia	10 (6,5%)	5 (14,3%)	0,45 (0,17; 1,25) p = 0,1256	-0,08 (-0,20; 0,04) p = 0,2117
Zakażenia dróg oddechowych	16 (10,4%)	0 (0%)	7,66 (0,47; 124,79) p = 0,1525	0,10 (0,04; 0,17) p = 0,0010
Zwiększona aktywność ALT	3 (1,9%)	3 (8,6%)	0,23 (0,05; 1,08) p = 0,0623	-0,07 (-0,16; 0,03) p = 0,1730
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	8 (22,9%)	0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0029	-0,23 (-0,37; -0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0013
Zwiększona aktywność AST	3 (1,9%)	2 (5,7%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558
Spadek liczby neutrofilów	3 (1,9%)	1 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zwiększona aktywność aminotransferaz	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące[^]				
Ból głowy	34 (22%)	0 (0%)	16,03 (1,01; 255,28) p = 0,0495	0,22 (0,14; 0,30) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Neutropenia	33 (21%)	12 (34%)	0,63 (0,36; 1,08) p = 0,0936	-0,13 (-0,30; 0,04) p = 0,1384
Biegunka	30 (20%)	5 (14%)	1,36 (0,57; 3,26) p = 0,4861	0,05 (-0,08; 0,18) p = 0,4396
Zakażenia górnych dróg oddechowych	30 (20%)	4 (11%)	1,70 (0,64; 4,53) p = 0,2845	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1979
Kaszel	25 (16%)	2 (6%)	2,84 (0,71; 11,44) p = 0,1417	0,11 (0,01; 0,20) p = 0,0326

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	24 (16%)	4 (11%)	1,36 (0,51; 3,68) p = 0,5404	0,04 (-0,08; 0,16) p = 0,4972
Gorączka	21 (14%)	6 (17%)	0,80 (0,35; 1,82) p = 0,5888	-0,04 (-0,17; 0,10) p = 0,6136
Zmęczenie	17 (11%)	8 (23%)	0,48 (0,23; 1,03) p = 0,0591	-0,12 (-0,27; 0,03) p = 0,1167
Nudności	11 (7%)	7 (20%)	0,36 (0,15; 0,86) p = 0,0209	-0,13 (-0,27; 0,01) NNH = 8 (4; 100) p = 0,0691
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	8 (23%)	0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0029	-0,23 (-0,37; -0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0013
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^}				
Ból głowy	36 (23,4%)	0 (0,0%)	16,95 (1,07; 269,78) p = 0,0450	0,23 (0,16; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Neutropenia	36 (23,4%)	12 (34,3%)	0,68 (0,40; 1,17) p = 0,1649	-0,11 (-0,28; 0,06) p = 0,2108
Biegunka	33 (21,4%)	5 (14,3%)	1,50 (0,63; 3,57) p = 0,3588	0,07 (-0,06; 0,20) p = 0,2918
Zakażenia górnych dróg oddechowych	31 (20,1%)	4 (11,4%)	1,76 (0,66; 4,67) p = 0,2549	0,09 (-0,04; 0,21) p = 0,1655
Zapalenie płuc	28 (18,2%)	2 (5,7%)	3,18 (0,80; 12,73) p = 0,1019	0,12 (0,03; 0,22) NNT = 9 (5; 38) p = 0,0127
Kaszel	27 (17,5%)	2 (5,7%)	3,07 (0,77; 12,30) p = 0,1136	0,12 (0,02; 0,22) NNT = 9 (5; 49) p = 0,0176
Niedokrwistość	26 (16,9%)	4 (11,4%)	1,48 (0,55; 3,96) p = 0,4383	0,05 (-0,07; 0,18) p = 0,3765
Gorączka	24 (15,6%)	6 (17,1%)	0,91 (0,40; 2,06) p = 0,8189	-0,02 (-0,15; 0,12) p = 0,8240
Zmęczenie	19 (12,3%)	8 (22,9%)	0,54 (0,26; 1,13) p = 0,1025	-0,11 (-0,25; 0,04) p = 0,1650
Trombocytopenia	19 (12,3%)	5 (14,3%)	0,86 (0,35; 2,15) p = 0,7533	-0,02 (-0,15; 0,11) p = 0,7637
Nudności	13 (8,4%)	7 (20,0%)	0,42 (0,18; 0,98) p = 0,0448	-0,12 (-0,26; 0,02) p = 0,1046

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje związane z wlewem	0 (0,0%)	8 (22,9%)	0,01 (0,00; 0,23) p = 0,0029	-0,23 (-0,37; -0,09) NNH = 5 (3; 12) p = 0,0013
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata^^				
Neutropenia	37 (24%)	12 (34%)	0,70 (0,41; 1,20) p = 0,1950	-0,10 (-0,27; 0,07) p = 0,2399
Ból głowy	36 (23%)	0 (0%)	16,95 (1,07; 269,78) p = 0,0450	0,23 (0,16; 0,31) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Biegunka	33 (21%)	5 (14%)	1,50 (0,63; 3,57) p = 0,3588	0,07 (-0,06; 0,20) p = 0,2918
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31 (20%)	4 (11%)	1,76 (0,66; 4,67) p = 0,2549	0,09 (-0,04; 0,21) p = 0,1655
Zapalenie płuc	30 (19%)	2 (6%)	3,41 (0,85; 13,60) p = 0,0823	0,14 (0,04; 0,24) p = 0,0065
Niedokrwistość	27 (18%)	4 (11%)	1,53 (0,57; 4,10) p = 0,3939	0,06 (-0,06; 0,18) p = 0,3241
Kaszel	27 (18%)	2 (6%)	3,07 (0,77; 12,30) p = 0,1136	0,12 (0,02; 0,22) p = 0,0176
Gorączka	25 (16%)	6 (17%)	0,95 (0,42; 2,13) p = 0,8954	-0,01 (-0,15; 0,13) p = 0,8971
Ból stawów	20 (13%)	1 (3%)	4,55 (0,63; 32,74) p = 0,1329	0,10 (0,02; 0,18) p = 0,0095
Trombocytopenia	20 (13%)	5 (14%)	0,91 (0,37; 2,26) p = 0,8371	-0,01 (-0,14; 0,11) p = 0,8418
Zapalenie oskrzeli	19 (12%)	3 (9%)	1,44 (0,45; 4,60) p = 0,5386	0,04 (-0,07; 0,14) p = 0,4874
Zmęczenie	19 (12%)	8 (23%)	0,54 (0,26; 1,13) p = 0,1025	-0,11 (-0,25; 0,04) p = 0,1650
Zakażenie dróg oddechowych	18 (12%)	0 (0%)	8,59 (0,53; 139,29) p = 0,1301	0,12 (0,05; 0,18) p = 0,0003
Nudności	13 (8%)	7 (20%)	0,42 (0,18; 0,98) p = 0,0448	-0,12 (-0,26; 0,02) NNT = 9 (4; 42) p = 0,1046
Reakcje związane z wlewem	1 (1%)	8 (23%)	0,03 (0,00; 0,22) p = 0,0006	-0,22 (-0,36; -0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0018
Wysypka	15 (10%)	2 (6%)	1,70 (0,41; 7,12) p = 0,4645	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3808

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	13 (8%)	1 (3%)	2,95 (0,40; 21,84) p = 0,2885	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1207
Zaparcia	14 (9%)	5 (14%)	0,64 (0,25; 1,65) p = 0,3525	-0,05 (-0,18; 0,07) p = 0,4135
3 lub 4 stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Neutropenia	24 (15,6%)	11 (31,4%)	0,50 (0,27; 0,91) p = 0,0247	-0,16 (-0,32; 0,01) NNT = 7 (4; 177) p = 0,0585
Biegunka	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Gorączka	1 (0,6%)	1 (2,9%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (1,9%)	1 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Ból głowy	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Trombocytopenia	6 (3,9%)	1 (2,9%)	1,36 (0,17; 10,97) p = 0,7706	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7469
Niedokrwistość	18 (11,7%)	3 (8,6%)	1,36 (0,42; 4,38) p = 0,6021	0,03 (-0,07; 0,14) p = 0,5634
Zmęczenie	2 (1,3%)	1 (2,9%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie płuc	8 (5,2%)	1 (2,9%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Wysypka	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zaparcia	0 (0%)	2 (5,7%)	0,05 (0,00; 0,95) p = 0,0460	-0,06 (-0,14; 0,03) NNT = 18 (8; 38) p = 0,1799
Zakażenia dróg oddechowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zwiększona aktywność ALT	2 (1,3%)	1 (2,9%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	1 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Zwiększona aktywność AST	1 (0,6%)	1 (2,9%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Spadek liczby neutrofilów	2 (1,3%)	1 (2,9%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Zwiększona aktywność aminotransferaz	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące[^]				
Ból głowy	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Neutropenia	26 (17%)	11 (31%)	0,54 (0,29; 0,98) p = 0,0430	-0,15 (-0,31; 0,02) NNT = 7 (4; 52) p = 0,0836
Biegunka	3 (2%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Niedokrwistość	19 (12%)	3 (9%)	1,44 (0,45; 4,60) p = 0,5386	0,04 (-0,07; 0,14) p = 0,4874
Gorączka	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Zmęczenie	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^^}				
Ból głowy	1/154 (0,7%)	0/35 (0,0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Neutropenia	29/154 (18,8%)	11/35 (31,4%)	0,60 (0,33; 1,08) p = 0,0883	-0,13 (-0,29; 0,04) p = 0,1363
Biegunka	3/154 (2,0%)	0/35 (0,0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3/154 (2,0%)	1/35 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zapalenie płuc	14/154 (9,1%)	1/35 (2,9%)	3,18 (0,43; 23,40) p = 0,2556	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0873
Kaszel	0/154 (0,0%)	0/35 (0,0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Niedokrwistość	20/154 (13,0%)	3/35 (8,6%)	1,52 (0,48; 4,82) p = 0,4814	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4180
Gorączka	3/154 (2,0%)	1/35 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zmęczenie	2/154 (1,3%)	1/35 (2,9%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Trombocytopenia	6/154 (3,9%)	1/35 (2,9%)	1,36 (0,17; 10,97) p = 0,7706	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7469
Nudności	0/154 (0,0%)	0/35 (0,0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Reakcje związane z wlewem	0/154 (0,0%)	1/35 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata^^				
Neutropenia	29 (19%)	11 (31%)	0,60 (0,33; 1,08) p = 0,0883	-0,13 (-0,29; 0,04) p = 0,1363
Ból głowy	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Biegunka	3 (2%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zapalenie płuc	15 (10%)	1 (3%)	3,41 (0,47; 24,96) p = 0,2272	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0624
Niedokrwistość	20 (13%)	3 (9%)	1,52 (0,48; 4,82) p = 0,4814	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4180
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Gorączka	5 (3%)	1 (3%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018
Ból stawów	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Trombocytopenia	6 (4%)	1 (3%)	1,36 (0,17; 10,97) p = 0,7706	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7469
Zapalenie oskrzeli	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Zmęczenie	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Nudności	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Wysypka	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zaparcia	0 (0%)	2 (6%)	0,05 (0,00; 0,95) p = 0,0460	-0,06 (-0,14; 0,03) NNT = 18 (8; 38) p = 0,1799

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*;

^^ dane z publikacji *Ghia 2022*; zaprezentowano dane dla AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia;

^^^ doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

W najdłuższym okresie obserwacji o medianie ok. 4 lat istotnie częściej w grupie AKA w porównaniu do leczenia B+R w analizie bez względu na stopień nasilenia występował ból głowy, RR = 16,95 (95% CI: 1,07; 269,78), p = 0,0450, NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Z kolei istotnie rzadziej odnotowywano nudności oraz reakcje związane z wlewem, odpowiednio RR = 0,42 (95% CI: 0,18; 0,98), p = 0,0448 i RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,22), p = 0,0006. W analizie uwzględniającej tylko zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia stwierdzono tylko, że zaparcia wystąpiły istotnie rzadziej podczas leczenia AKA, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,95), p = 0,0460.

16.1.5.6 Ciężkie (*serious*) AEs

W publikacji *Ghia 2020* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub zdarzeń stopnia ≥ 3 występujących u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup. Dodatkowo, w doniesieniu *Jurczak 2021*

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

odnaleziono informacje o poszczególnych SAEs po 36 miesiącach obserwacji. Dane zaprezentowano oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia.

Nie stwierdzono istotnych różnic w analizowanych ciężkich AEs dla porównania AKA vs B+R. Informacje te zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 153. Ciężkie zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	8 (5%)	1 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Migotanie przedsionków	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Duszność	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Owrzodzenia skóry	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Rak kolczystokomórkowy skóry	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zakażenie dróg moczowych	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Niedokrwistość	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Ból w klatce piersiowej	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Biegunka	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Złamanie kości udowej	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Grypa	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Gorączka	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie jelita grubego	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie jelit	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata[^]				
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	12* (8%)	1* (3%)	2,73 (0,37; 20,29) p = 0,3271	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1644
Gorączka	3* (2%)	1* (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Biegunka	2* (1%)	0* (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
≥ 3 stopień nasilenia				
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	8 (5%)	1 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Migotanie przedsionków	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Owrzodzenia skóry	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Złamanie kompresyjne kręgosłupa	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Rak kolczystokomórkowy skóry	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie dróg moczowych	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Niedokrwistość	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Ból w klatce piersiowej	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Biegunka	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Złamanie kości udowej	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Grypa	1 (1%)	1 (3%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Gorączka	0 (%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie jelita grubego	0 (%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie jelit	0 (%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (%)	0 (0%)	-	-
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (%)	0 (0%)	-	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA.

16.1.5.7 TEAEs o znaczeniu klinicznym

Dane dotyczące TEAEs o znaczeniu klinicznym w badaniu *ASCEND* przedstawiono w tabeli poniżej.

W żadnej z analizowanych grup nie stwierdzono przypadków tachykardii komorowej. Dla najdłuższego okresu obserwacji w ocenie zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym bez względu na stopień nasilenia dla porównania AKA vs B+R jedyne istotne różnice wykazano tylko dla krwawienia, które było częstsze podczas stosowania pierwszej terapii, RR = 5,34 (95% CI: 1,36; 20,95), NNH = 5 (95% CI: 4; 11), p = 0,0163. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie takich zdarzeń w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Tabela 154. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym; AKA vs B+R; badanie *ASCEND*.

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Ogółem	127 (82%)	26 (74%)	1,11 (0,90; 1,37) p = 0,3250	0,08 (-0,07; 0,24) p = 0,3063
Zdarzenia sercowe	29 (13%)	3 (9%)	2,20 (0,71; 6,81) p = 0,1724	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0711

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Krwawienie	40 (26%)	2 (6%)	4,55 (1,15; 17,92) p = 0,0305	0,20 (0,10; 0,31) NNH = 5 (4; 11) p = 0,0001
Poważne krwawienie [^]	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Hepatotoksyczność ^{^^}	7 (5%)	3 (9%)	0,53 (0,14; 1,95) p = 0,3396	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4226
Nadciśnienie	5 (3%)	0 (0%)	2,55 (0,14; 45,16) p = 0,5221	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1855
Zakażenia	87 (57%)	17 (49%)	1,16 (0,81; 1,68) p = 0,4210	0,08 (-0,10; 0,26) p = 0,3966
Wtórne nowotwory złośliwe ^{***} skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry [#]	10 (6%)	1 (3%)	2,27 (0,30; 17,18) p = 0,4263	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2913
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące**				
Migotanie przedsionków	9* (6%)	5* (3%)	1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780
Poważne krwawienie	5* (3%)	5* (3%)	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	8* (5%)	3* (2%)	2,65 (0,72; 9,80) p = 0,1443	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1254
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^^}				
Migotanie/trzepotanie przedsionków	9/154 (5,8%)	5/153 (3,3%)	1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780
Nadciśnienie	11/154 (7,1%)	6/153 (3,9%)	1,82 (0,69; 4,80) p = 0,2253	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2157
Poważne krwawienie	5/154 (3,3%)	5/153 (3,3%)	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	11/154 (7,1%)	5/153 (3,3%)	2,19 (0,78; 6,14) p = 0,1380	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1248

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Zdarzenia sercowe	24 (16%)	3 (9%)	1,82 (0,58; 5,70) p = 0,3052	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2073
Migotanie przedsionków	12 (8%)	1 (3%)	2,73 (0,37; 20,29) p = 0,3271	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1644
Krwawienie	47 (31%)	2 (6%)	5,34 (1,36; 20,95) p = 0,0163	0,25 (0,14; 0,35) NNH = 5 (3; 8) p < 0,0001
Poważne krwawienie	5 (3%)	1 (3%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018
Nadciśnienie	12 (8%)	0 (10%)	5,81 (0,35; 95,80) p = 0,2188	0,08 (0,02; 0,14) p = 0,0078
Zakażenia	105 (68%)	17 (49%)	1,40 (0,98; 2,01) p = 0,0630	0,20 (0,01; 0,38) p = 0,0339
Wtórne nowotwory złośliwe	28 (18%)	2 (6%)	3,18 (0,80; 12,73) p = 0,1019	0,12 (0,03; 0,22) p = 0,0127
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	11 (7%)	1 (3%)	2,50 (0,33; 18,73) p = 0,3725	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2205
Zespół rozpadu guza	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
≥ 3 stopień nasilenia				
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Ogółem	64 (42%)	17 (49%)	0,86 (0,58; 1,26) p = 0,4320	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4525
Zdarzenia sercowe	5 (3%)	3 (9%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Krwawienie	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Poważne krwawienie [^]	3 (2%)	1 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Hepatotoksyczność ^{^^}	3 (2%)	2 (6%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie	3 (2%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942
Zakażenia	23 (15%)	4 (11%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry [#]	5 (3%)	1 (3%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018
Mediana okresu obserwacji: ok. 3 lata^{^^}				
Zakażenia	39*/154 (25%)	41*/153 (27%)	0,95 (0,65; 1,38) p = 0,7689	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7688
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Zdarzenia sercowe	8 (5%)	3 (9%)	0,61 (0,17; 2,17) p = 0,4415	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5044
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Krwawienie	4 (3%)	1 (3%)	0,91 (0,10; 7,89) p = 0,9311	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9331
Poważne krwawienie	4 (3%)	1 (3%)	0,91 (0,10; 7,89) p = 0,9311	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9331
Nadciśnienie	7 (5%)	0 (0%)	3,48 (0,20; 59,61) p = 0,3890	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0808
Zakażenia	45 (29%)	4 (11%)	2,56 (0,98; 6,64) p = 0,0539	0,18 (0,05; 0,31) p = 0,0063
Wtórne nowotwory złośliwe	13 (8%)	2 (6%)	1,48 (0,35; 6,25) p = 0,5961	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5461
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	10 (6%)	1 (3%)	2,27 (0,30; 17,18) p = 0,4263	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2913
Zespół rozpadu guza	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC;

*** wtórne nowotwory złośliwe wystąpiły u 21/154 (14%) pacjentów z grupy AKA i 7/153 (5%) pacjentów z grupy IC, różnice były istotne: RR = 2,98 (95% CI: 1,31; 6,81), p = 0,0095, NNH = 12 (95% CI: 7; 37);

dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ definiowane jako jakiegokolwiek poważne krwawienie lub krwawienie w ≥ 3 stopniu nasilenia lub krwawienie do OUN dowolnego nasilenia; w grupie AKA zdarzeniami były krwotok z przewodu pokarmowego (n = 2) i plamica małopłytkowa (n = 1), w grupie IDEL+R krwotok

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

z przewodu pokarmowego, immunologiczna plamica małopłytkowa i krwimocz (po 1 pacjencie), a dla grupy B+R niedokrwistość krwotoczna i krwotok z guza (obie u 1 pacjenta);

^^ definiowana jako wybrana grupa zdarzeń wątrobowych, w tym niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość i inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, badania związane z wątrobą, nieprawidłowości oraz niezakaźne zapalenie wątroby;

^^^ doniesienie *Jurczak 2021*, mediana obserwacji 36,0 (zakres: 0,5-44,0) miesięcy dla AKA; przedstawiono porównanie AKA vs IC.

16.1.5.8 Sercowe TEAEs

Dane dotyczące TEAEs związanych z sercem w badaniu *ASCEND* z publikacji *Ghia 2020* przedstawiono w tabeli poniżej. Ogółem takie zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia wystąpiły u 13% chorych z grupy AKA i 9% chorych otrzymujących B+R. Z kolei TEAEs związane z sercem w stopniu ≥ 3 stwierdzono odpowiednio 3% i 9% pacjentów. W żadnym z analizowanych przypadków tych zdarzeń ogółem, jak i poszczególnych, różnice między AKA, a grupami kontrolnymi nie były istotne.

Tabela 155. TEAEs związane z sercem; AKA vs B+R; badanie *ASCEND*.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia				
TEAEs sercowe ogółem	20 (13%)	3 (9%)	1,52 (0,48; 4,82) p = 0,4814	0,04 (-0,06; 0,15) p = 0,4180
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Trzepotanie przedsionków	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Inne zdarzenia sercowe	15 (10%)	2 (6%)	1,70 (0,41; 7,12) p = 0,4645	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3808
Niewydolność serca	3 (2%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942
Ostre zakażenie mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Dławica piersiowa	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Przewlekła niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Kardiomiopatia	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zawał mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Artymia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Kołatanie serca	4 (3%)	0 (0%)	2,09 (0,12; 37,96) p = 0,6182	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2734
Nadkomorowe skurcze dodatkowe (extrasystoles)	2 (1%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Ostry zespół wieńcowy	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Niestabilna dławica piersiowa	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Arytmia	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Bradykardia	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zatrzymanie akcji serca	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Niewydolność zastoinowa serca	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Bradykardia zatokowa	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Tachykardia	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Ostra niewydolność serca	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
≥ 3 stopień nasilenia				
TEAEs sercowe ogółem	5 (3%)	3 (9%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Trzepotanie przedsionków	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Inne zdarzenia sercowe	4 (3%)	2 (6%)	0,45 (0,09; 2,38) p = 0,3511	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4502
Niewydolność serca	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Ostre zakażenie mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Dławica piersiowa	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Przewlekła niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Kardiomiopatia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-z
Zawał mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Artymia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Kołatanie serca	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Nadkomorowe skurcze dodatkowe (extrasystoles)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ostry zespół wieńcowy	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Niestabilna dławica piersiowa	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Arytmia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Bradykardia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zatrzymanie akcji serca	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Niewydolność zastoinowa serca	1 (1%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Bradykardia zatokowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Tachykardia	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ostra niewydolność serca	0 (0%)	1 (3%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

16.1.5.9 TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia

Kolejna tabela prezentuje informacje na temat TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia. W większości analizowanych przypadków nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a grupami kontrolnymi. Z kolei w dłuższym analizowanym okresie obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie jakichkolwiek TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia między AKA, a IC.

Tabela 156. TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia; AKA vs B+R; badanie ASCEND.

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
Jakiegokolwiek TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia	23 (14,9%)	4 (11,4%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652
Zapalenie płuc, górnych dróg oddechowych i układu oddechowego				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (1,9%)	1 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zapalenie płuc	8 (5,2%)	1 (2,9%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zapalenie oskrzeli	0 (0%)	1 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Grypa	1 (0,6%)	1 (2,9%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc spowodowane <i>hemophilus</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie płuc spowodowane <i>legionella</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Pseudomonalne zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie płuc	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie płuc spowodowane <i>klebsiella</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenia grzybicze				
Zapalenie pęcherza moczowego spowodowanego <i>jirovecii</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Grzybicze zapalenie płuc	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Posocznica				
Posocznica rzekoma	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Urosepsa	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Sepsa	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Żołądkowo-jelitowe				
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie otrzewnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie uchyłków jelita grubego	0 (0%)	1 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nerka i pęcherz				
Zakażenie dróg moczowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zakażenie dróg moczowych spowodowane <i>Escherichia</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Ucho, oko i usta				
Zapalenia ucha środkowego	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Półpasiec oczny	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Inne				
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Półpasiec	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wiremia wirusa cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wirusowe zapalenie wątroby typu E	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie wirusem opryszczki	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie <i>Pseudomonas</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie najądrza	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie związane z urządzeniem	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Wirusowe zapalenie wątroby typu B1	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie rany pooperacyjnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące**				
Jakiegokolwiek TEAEs w postaci zakażeń \geq 3 stopnia	31* (20%)	38* (25%)	0,81 (0,53; 1,23) p = 0,3248	-0,05 (-0,14; 0,05) p = 0,3226
Mediana okresu obserwacji: ok. 4 lata				
Zapalenie płuc, górnych dróg oddechowych i układu oddechowego				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (1,9%)	1 (2,9%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640
Zapalenie płuc	15 (9,7%)	1 (2,9%)	3,41 (0,47; 24,96) p = 0,2272	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0624
Zakażenie dróg oddechowych	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zapalenie oskrzeli	2 (1,3%)	1 (2,9%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986
Pneumokokowe zapalenie oskrzeli	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Infekcyjne zaostrzenie rozstrzenia oskrzeli	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Grypa	1 (0,6%)	1 (2,9%)	0,23 (0,01; 3,55) p = 0,2905	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4448
Pneumokokowe zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Zapalenie płuc spowodowane <i>legionella</i>	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Pseudomonalne zapalenie płuc	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Zapalenie płuc spowodowane <i>hemophilus</i>	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Zapalenie płuc spowodowane <i>klebsiella</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	0,23 (0,00; 11,51) p = 0,4635	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
COVID-19	3 (1,9%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	6 (3,9%)	0 (0%)	3,02 (0,17; 52,38) p = 0,4478	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1234
Zakażenia grzybicze				
Zapalenie płuc spowodowane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Grzybicze zapalenie płuc	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Posocznica				
Posocznica	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Posocznica rzekoma	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Wstrząs septyczny	0 (0,0%)	0 (0%)	-	-
Żołądkowo-jelitowe				
Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (2,9%)	0,08 (0,00; 1,86) p = 0,1148	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,3953
Nerka i pęcherz				
Zakażenie dróg moczowych	3 (1,9%)	0 (0%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942
Zakażenie dróg moczowych spowodowane <i>Escherichia</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Posocznica spowodowana <i>Escherichia</i>	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Urosepsa	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ucho, oko i usta				
Zapalenia ucha środkowego	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Półpasiec oczny	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Inne				
Zapalenie zatok	2 (1,3%)	0 (0%)	1,16 (0,06; 23,67) p = 0,9226	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5545
Zakażenie wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wznowa zakażenia wirusem cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wiremia wirusa cytomegalii	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie spowodowane <i>hemophilus</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie najądrza	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wirusowe zapalenie mózgu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wirusowe zapalenie wątroby typu E	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Wznowa półpaśca	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Opryszczkowe zapalenie skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakażenie <i>Pseudomonas</i>	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie otrzewnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie uchyłków	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	AKA vs B+R	
			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wznowa zakażenia wirusem Epsteina-Barra	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Wirusowe zapalenie wątroby typu B1	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie związane z urządzeniem	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zakażenie rany pooperacyjnej	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575
Ropień mózgu	1 (0,6%)	0 (0%)	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC.

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)

Narzędzie RoB2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 157. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 158. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 159. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					
	2.6a.		2.7a.		-
	T/PT		ND		Niskie
	N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
	N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena					
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej			-
Niskie		Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie					Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części					Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 160. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 161. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 162. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w

następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 165. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność (≥ 80%†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%†
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>		syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanoego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.3 Kryteria odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008

W tabeli poniżej przedstawiono skrócone podsumowanie kryteriów iwCLL 2008 (na podstawie publikacji *Hallek 2018*). Kryteria podzielono na dwie grupy A oraz B: w pierwszej uwzględniono objawy nieswoiste choroby oraz parametry związane z fizyczną obecnością guza w narządach limfatycznych, natomiast w drugiej ocenę układu krwiotwórczego. W celu uzyskania całkowitej odpowiedzi, kryteria obu grup musiały być spełnione, natomiast w przypadku częściowej odpowiedzi przynajmniej 2 kryteria z grupy A oraz 1 kryterium z grupy B musiały być spełnione (jeśli uprzednio nie były spełnione – jeśli tylko 1 kryterium nie było spełnione przed terapią, to tylko w tym zakresie wymagano poprawy). Stwierdzenie progresji choroby wymagało spełnienia przynajmniej 1 kryterium z grupy A lub B. Chorobę stabilną stwierdzano w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów dla grupy A oraz B.

Tabela 166. Podsumowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008 (*Hallek 2018*).

Grupa	Parametr	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Progresja	Stabilna choroba
A	Węzły chłonne	Żaden $\geq 1,5$ cm	Zmniejszenie rozmiaru $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej [^]	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub od ostatniej odpowiedzi	Zmiana od -49% do +49%
	Rozmiary wątroby lub śledziona	Śledziona < 13 cm, normalny rozmiar wątroby ^{^^}	Zmniejszenie rozmiaru $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej lub od ostatniej odpowiedzi	Zmiana od -49% do +49%
	Objawy niespecyficzne	Brak	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek	Jakiegokolwiek
	Liczba krążących limfocytów	W normie	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana od -49% do +49%
B	Płytki krwi	$\geq 100 \times 10^9/l$	$\geq 100 \times 10^9/l$ lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej w wyniku CLL	Zmiana od -49% do +49%
	Hemoglobina	$\geq 11,0$ g/dl (bez przetaczania krwi i bez erytropoetyny)	$\geq 11,0$ g/dl lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej w wyniku CLL	Zwiększenie $< 11,0$ g/dl lub $< 50\%$ od wartości wyjściowej, lub zmniejszenie < 2 g/dl

Grupa	Parametr	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Progresja	Stabilna choroba
	Szpik kostny	Prawidłowy skład komórek, brak komórek CLL, brak guzków B-limfoidalnych	Obecność komórek CLL lub guzków B-limfoidalnych, lub brak badania komórek szpiku	Wzrost komórek CLL o $\geq 50\%$ w kolejnych biopsjach	Brak zmian w naciekaniu szpiku kostnego

[^] suma 6 lub mniej węzłów chłonnych (w ocenie TK i badaniu fizykalnym w ramach badań klinicznych, lub badaniu fizykalnym w ramach ogólnej praktyki klinicznej);

^{^^} za normalny rozmiar śledziony przyjmuje się < 13 cm, natomiast nie ma ściśle określonego rozmiaru normalnej wątroby, dlatego rozmiar wątroby powinien być monitorowany w ramach badań klinicznych i dokumentowany zgodnie z przyjętym protokołem badania.

16.4 Pełna ocena RoB2 *ELEVATE-RR*

Tabela 167 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ELEVATE-RR</i>
Oceniane porównanie		AKA vs IBR
Najważniejsze oceniane punkty końcowe		PFS ocena niezależnej komisji
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy pomocy interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (jeden pacjent omyłkowo otrzymał akalabrutynib zamiast ibrunitynibu, został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich poddanych randomizacji pacjentów
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 7/268 pacjentów z grupy AKA oraz 8/265 z grupy IBR wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie progresji i odpowiedzi uwzględniono kryteria iwCCL z 2008r
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Ocenę progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie prowadziła zaślepiona niezależna komisja oraz lokalni badacze według ustalonych kryteriów, co minimalizuje ryzyko błędu pomimo braku zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 168 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-RR</i>	

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniane porównanie		AKA vs IBR
Najważniejsze oceniane punkty końcowe		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy pomocy interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (jeden pacjent omyłkowo otrzymał akalabrutynib zamiast ibrunitynibu, został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich poddanych randomizacji pacjentów
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 7/268 pacjentów z grupy AKA oraz 8/265 z grupy IBR wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Zdarzenie zgonu było obiektywnym zdarzeniem, więc brak zaślepienia nie miał znaczenia dla oceny
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	OS
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 169 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-RR</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs IBR	
Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy pomocy interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (jeden pacjent omyłkowo otrzymał akalabrutynib zamiast ibrunitynibu, został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich poddanych randomizacji pacjentów
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Jedynie 7/268 pacjentów z grupy AKA oraz 8/265 z grupy IBR wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie progresji i odpowiedzi uwzględniono kryteria iwCCL z 2008r
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Ocenę progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie prowadziła zaślepiena niezależna komisja oraz lokalni badacze.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 170 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ocena bezpieczeństwa w badaniu *ELEVATE-RR*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-RR</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs IBR	
Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych terapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna przy pomocy interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delekcji 17p lub mutacji w genie TP53

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji (jeden pacjent omyłkowo otrzymał akalabrutynib zamiast ibrunitynibu, został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w grupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia i zgodnie z otrzymanym lekiem
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono większość pacjentów poddanych randomizacji: 266/268 (99,3%) oraz 263/265 (99,2%)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Brak jest przesłanek, by podejrzewać różne metody oceny punktu końcowego między grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Ocena bezpieczeństwa w większości obejmuje subiektywne punkty końcowe, co mogło wpływać na ryzyko błędu systematycznego przy braku zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
	Ogółem	
	Średnie	

16.5 Pełna ocena RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera w populacji chorych z oporną na leczenie lub nawrotową białaczką limfocytową

16.5.1 ASCEND

Tabela 171 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu *ASCEND*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ASCEND</i>
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca progresję choroby była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 172 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		ORR oceniana przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca odpowiedź kliniczną była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 173 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ASCEND	
Oceniane porównanie	AKA vs IDE+R/B+R	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający progresję choroby nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wyniki oceny były podobne do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 174 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ASCEND	
Oceniane porównanie	AKA vs IDE+R/B+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniana przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofała swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofała swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utraciono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający odpowiedź kliniczną nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wyniki oceny dość istotnie różniły się od tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 175 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs IDE+R/B+R
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG oraz liczbę wcześniejszych linii leczenia.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofała swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofała swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze oceniający odpowiedź kliniczną nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 176 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję dla porównania AKA vs B+R w badaniu ASCEND.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		ASCEND
Oceniane porównanie		AKA vs B+R
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniany przez niezależną komisję
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Nie	Wybór terapii w grupie kontrolnej pozostawiono do decyzji badacza.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Do alokacji pacjentów użyto interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Brak danych	Nie przedstawiono charakterystyki chorych oddzielnie dla grupy otrzymującej bendamustynę+rytuksymab,
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrażaniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność terapii oceniano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W grupie AKA 1/155 pacjentów wycofał swoją zgodę na badanie, a w grupie kontrolnej 2/155 wycofało swoją zgodę na badanie, a 1 pacjenta utracono z obserwacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zastosowano powszechnie stosowane kryteria iw-CLL z 2008 r.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocenę przeprowadzano w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca progresję choroby była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Analizę prowadzono zgodnie z protokołem badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Istnieje jedna metoda oceny punktu końcowego.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zaprezentowano analizę danych opisaną w szczegółowym protokole badania.
Ogółem		
Średnie		

16.5.2 MURANO

Tabela 177 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu *MURANO*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>MURANO</i>	
Oceniane porównanie	V+R vs B+R	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Wyniki oceny był podobne do tych uzyskanych przez zaślepioną niezależną komisję.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 178 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu MURANO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MURANO	
Oceniane porównanie	V+R vs B+R	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniany przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca wyniki była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 179 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *MURANO*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>MURANO</i>
Oceniane porównanie		V+R vs B+R
Oceniany punkt końcowy		OS
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delecji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji choroby zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 180 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu *MURANO*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>MURANO</i>	
Oceniane porównanie	V+R vs B+R	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniana przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca wyniki była poddana zaślepieniu.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
	Ogółem	
	Niskie	

Tabela 181 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu MURANO.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		MURANO
Oceniane porównanie		V+R vs B+R
Oceniany punkt końcowy		ORR oceniana przez badaczy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na obecność delekcji 17p, status ryzyka oraz region geograficzny.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono przy użyciu interaktywnego sieciowego systemu głosowego.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyka pacjentów była zbalansowana między badanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie prowadzono bez zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Opisano jedynie nieliczne przypadki niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną terapii analizowano w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	W grupie V+R 15/194 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie, a przyczyna nie została opisana, przez co nie wiadomo, czy były dostępne dla nich wyniki. W grupie B+R 7/195 pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie bez podanej przyczyny, a 6 wycofało swoją zgodę na udział w badaniu.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Ocena była prowadzona w ten sam sposób w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badacze nie byli zaślepieni.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Kryteria iwCLL zawierają elementy oceniane subiektywnie.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Wyniki oceny były dość zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dane analizowano zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej zastosowano powszechnie stosowane kryteria iwCLL.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizowano zgodnie z planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		

16.6 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

Tabela 182. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych *Chung 2023* i *Robak 2023* wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).

<i>Chung 2023</i>	<i>Robak 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przejrano 1 bazę tj. PubMed, nie przedstawiono szczegółowej strategii wyszukiwania (autorzy tylko określili przegląd jako „comprehensive”)	Przejrano 2 bazy, tj. PubMed i Google Scholar, nie przedstawiono szczegółowej strategii wyszukiwania, włączano tylko badania w języku angielskim bez uzasadnienia i ograniczeń czasowych
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]

<i>Chung 2023</i>	<i>Robak 2023</i>
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]
nd.	nd.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono takich informacji.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]
nd.	nd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

16.7 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

AKA vs IBR, porównanie bezpośrednie

- Byrd 2021 (ELEVATE-RR)** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(31):3441-3452
- Hillmen 2021 (ELEVATE-RR)** Hillmen P, Byrd J, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Marco JG, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour J, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Yu T, Jurczak W. Efficacy and safety of acalabrutinib vs. ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(SUPPL 1):S54-S55
- Hillmen 2021a (ELEVATE-RR) + prezentacja do tego doniesienia konferencyjnego** Hillemn P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head to head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Presentation during EHA2021. Abstract: S145
Dostępne online pod adresem:
<https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324553/peter.hillmen.first.results.of.a.head-to-head.trial.of.acalabrutinib.versus.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dacalabrutinib>

AKA vs VEN+R, porównanie pośrednie metodą Buchera

- Ghia 2020 (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2849-2861
- Ghia 2022 (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, Illés Á, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Usenko G, Wang MH, Yu T, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *Hemasphere* 2022; 6(12):e801
- Ghia 2019 (ASCEND) + prezentacja do tego doniesienia konferencyjnego** Ghia P, Pluta A, Wach M, et all. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). EHA Library. Ghia P. 06/16/19; 273259; LB2606.
- Ghia 2020a (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, et all. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8015)
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015
- Ghia 2020b (ASCEND)** Ghia P, Pluta A, Wach M, et all. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8015-8015.
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015

- Jurczak 2021 (ASCEND)** Jurczak W, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Šimkovič M, Kriachok I, Illes A, De La Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Wang MH, Yu T, Ghia P. Three-year follow-up of the ascend trial: Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):393
- Kater 2019 (MURANO)** Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(4):269-277
- Kater 2020 (MURANO)** Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(34):4042-4054
- Seymour 2018 (MURANO)** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2018; 378(12):1107-1120
- Seymour 2022 (MURANO)** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, Lamanna N, Robak T, de la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Mellink C, Chyla B, Panchal A, Lu T, Wu JQ, Jiang Y, Lefebure M, Boyer M, Kater AP. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood* 2022; 140(8):839-850
- Analizy MAIC**
- MAIC AstraZeneca 2020** AstraZeneca. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and tolerability outcomes with acalabrutinib versus selected comparators for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Study report 4 October 2019 (Updated 10 June 2020). Raport niepublikowany.
- MAIC PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2020 PBAC Meeting. Calquence® (Acalabrutinib) Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd. Dostęp online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Data ostatniego dostępu: 28.04.2023 r.

16.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Chung 2023** Chung C, Umoru G, Abboud K, Hobaugh E. Sequencing and combination of current small-molecule inhibitors for chronic lymphocytic leukemia: Where is the evidence?. *European Journal of Haematology* 2023
- Robak 2023** Robak P, Robak T. Immunotherapy combinations for chronic lymphocytic leukemia: advantages and disadvantages. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(1):21-35.

16.9 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

- Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Zhou C, Ninomoto J, James DF, Kipps TJ. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(4):1000-1005
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - zbiorcza analiza badań RESONATE i RESONATE-2, w których porównywano odpowiednio ibrutynib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL oraz ibrutynib vs chlorambucyl u pacjentów z CLL bez wcześniejszej terapii
- Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Devereux S, Pocock C, Robak T, Schuster SJ, Schuh A, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Cull G, Hamblin M, Jones JA, Eckert K, Solman IG, Suzuki S, Hsu E, James DF, Byrd JC, Hillmen P. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(12):803-8130000000
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE
- Black GS, Huang X, Qiao Y, Tarapcsak S, Rogers KA, Misra S, Byrd JC, Marth GT, Stephens DM, Woyach JA. Subclonal evolution of CLL driver mutations is associated with relapse in ibrutinib- and acalabrutinib-treated patients. *Blood* 2022; 140(4):401-405
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie nie-RCT, w którym analizowano heterogeniczność genomu podczas stosowania ibrutynibu i akalabrutynibu - nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa AKA
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Osterborg A, Yimer HA, Salmi T, Wang MD, Fu L, Li J, Wu K, Cohen A, Shadman M. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388(4):319-332
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs zanubrutynid u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie ALPINE
- Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Delgado J, Montillo M, DeVos S, Moreno C, Pagel JM, Munir T, Burger JA, Chung D, Lin J, Gau L, Chang B, Cole G, Hsu E, James DF, Byrd JC. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32(1):83-91
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE

Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Noguera-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, Thompson P, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda WG, Ferrajoli A, Keating MJ. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133(10):1011-1019

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivoy J, Clow F, James DF, Hillmen P. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3):213-223

Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, Chaves J, Wierda WG, Awan FT, Brown JR, Hillmen P, Stephens DM, Ghia P, Barrientos JC, Pagel JM, Woyach J, Johnson D, Huang J, Wang X, Kaptein A, Lannutti BJ, Covey T, Fardis M, McGreivoy J, Hamdy A, Rothbaum W, Izumi R, Diacovo TG, Johnson AJ, Furman RR. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(4):323-332

Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Thornton P, Moreno C, Montillo M, Pagel JM, Burger JA, Woyach JA, Dai S, Vezan R, James DF, Brown JR. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019; 133(19):2031-2042

Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, Hillmen P, Martin P, Awan FT, Stephens DM, Ghia P, Barrientos J, Pagel JM, Woyach JA, Burke K, Covey T, Gulrajani M, Hamdy A, Izumi R, Frigault MM, Patel P, Rothbaum W, Wang MH, O'Brien S, Furman RR. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood* 2020; 135(15):1204-1213

Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoiloova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(2):200-211

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ibrutinib + rytuksymab u chorych na CLL lub SLL wcześniej leczonych; badanie NCT02007044

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne 1/2 fazy, bez randomizacji, ocena monoterapii akalabrutynibem w populacji chorych z nawrotem CLL z ≥ 1 wcześniejszą terapią; badanie ACE-CL-001, NCT02029443

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutinib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne 1/2 fazy, bez randomizacji, ocena monoterapii akalabrutynibem w populacji chorych z nawrotem CLL z ≥ 1 wcześniejszą terapią; zaktualizowane wyniki badania ACE-CL-001, NCT02029443

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutinib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

- Cramer P, Fraser G, Santucci-Silva R, Grosicki S, Dilhuydy MS, Janssens A, Loscertales J, Rule S, Goy A, Traina S, Chan EKH, Diels J, Sengupta N, Mahler M, Salman M, Howes A, Chanan-Khan A. Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(9):2075-2084
- Deng R, Gibiansky L, Lu T, Agarwal P, Ding H, Li X, Kshirsagar S, Lu D, Li C, Girish S, Wang J, Boyer M, Humphrey K, Freise KJ, Salem AH, Seymour JF, Kater AP, Miles D. Bayesian Population Model of the Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from the Phase III MURANO Study. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58(12):1621-1634
- Deng R, Gibiansky L, Lu T, Li X, Lu D, Li C, Girish S, Wang J, Boyer M, Shankar N, Humphrey K, Freise KJ, Salem AH, Seymour JF, Kater AP, Miles D. Exposure–response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: pooled results from a phase 1b study and the phase 3 MURANO study. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(1):56-65
- Eyre TA, Lamanna N, Roeker LE, Ujjani CS, Hill BT, Barr PM, Lansigan E, Cheson BD, Yazdy M, Allan JN, Rhodes J, Schuster SJ, Nabhan C, Skarbnik A, Leslie L, Islam P, Whitaker K, Coombs CC, Tuncer HH, Pagel JM, Jacobs R, Winter AM, Bailey N, Sitlinger A, Schuh AH, Follows G, Fox CP, Brander DM, Shadman M, Mato AR. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021; 106(1):284-287
- Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, Brown JR, Ghia P, Pagel JM, Furman RR, Cheung J, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Xu Y, Byrd JC, Hillmen P. Acabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet Haematol* 2021; 8(12):e912-e921
- Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Goy A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Hallek M, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Chanan-Khan A. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019; 33(4):969-980
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja do badania MURANO (które zostało wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera), w której nie odnaleziono wyników mogących zostać wykorzystanym w tym porównaniu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja prezentująca dane zbiorcze z badania 1 fazy i próby MURANO (które zostało wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera), w której nie odnaleziono wyników mogących zostać wykorzystanym w tym porównaniu
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie nie-RCT porównujące ibrutynib vs wenetoklaks +/- anti-CD20
- Nieprawidłowa populacja - badanie bez grupy kontrolnej oceniające farmakokinetykę i bezpieczeństwo AKA w populacji chorych z zespołem Richtera
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

<p>Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, Santucci Silva R, Grosicki S, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Samoiloova O, Pavlovsky MA, Goy A, Mato A, Hallek M, Salman M, Tamegnon M, Sun S, Connor A, Nottage K, Schuier N, Balasubramanian S, Howes A, Cramer P. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Leuk Lymphoma</i> 2020; 61(13):3188-3197</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS</p>
<p>Furman RR, Byrd JC, Owen RG, O'Brien SM, Brown JR, Hillmen P, Stephens DM, Chernyukhin N, Lezhava T, Hamdy AM, Izumi R, Patel P, Baek M, Christian B, Dyer MJS, Streetly MJ, Sun C, Rule S, Wang M, Ghia P, Jurczak W, Pagel JM, Sharman JP. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in mature B-cell malignancies. <i>Leukemia</i> 2021; 35(11):3201-3211</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania – analiza zbiorcza badań 1, 2 i 3 fazy prezentująca wyniki dotyczące AKA</p>
<p>Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, Wan Y, Sun S, Zhuang SH, Howes A. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Future Oncol</i> 2015; 11(1):51-59</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS</p>
<p>Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kazmierczak M, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Shadman M, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Österborg A, Yimer HA, Salmi T, Ji M, Yecies J, Idoine A, Wu K, Huang J, Jurczak W. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41(5):1035-1045</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs zanubrutyd u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie ALPINE</p>
<p>Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, Li J, Liang Y, Liu T, Lv Y, Ren H, Sun A, Wang J, Zhao C, Salman M, Sun S, Howes A, Wang J, Wu P, Li J. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. <i>Cancer Med</i> 2018; 7(4):1043-1055</p>	<p>Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs rytuksymab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie NCT01973387</p>
<p>Izutsu K, Ando K, Ennishi D, Shibayama H, Suzumiya J, Yamamoto K, Ichikawa S, Kato K, Kumagai K, Patel P, Iizumi S, Hayashi N, Kawasumi H, Murayama K, Nagai H. Safety and antitumor activity of acalabrutinib for relapsed/refractory B-cell malignancies: A Japanese phase I study. <i>Cancer Sci</i> 2021; 112(6):2405-2415</p>	<p>Nieprawidłowy rodzaj badania - prospektywne badanie I fazy bez randomizacji oceniające akalabrutynib u chorych na nowotwory z komórek B, opornych na leczenie lub z nawrotem choroby: CLL, FL, MCL, SLL, WM; w badaniu tylko 5 chorych na CLL</p>
<p>Kater AP, Jiang Y, Chyla B, Seymour JF. Response in patients with BIRC3-mutated relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fixed-duration</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja do badania MURANO (które zostało wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera), w której nie odnaleziono wyników mogących zostać wykorzystanym w tym porównaniu</p>

venetoclax and rituximab. *Haematologica* 2020; 105(7):e382-e383

Kater AP, Levin MD, Dubois J, Kersting S, Enggaard L, Veldhuis GJ, Mous R, Mellink CHM, van der Kevie-Kersmaekers AF, Dobber JA, Poulsen CB, Frederiksen H, Janssens A, Schjødt I, Dompeling EC, Ranti J, Brieghel C, Mattsson M, Bellido M, Tran HTT, Nasserinejad K, Niemann CU. Minimal residual disease-guided stop and start of venetoclax plus ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (HOVON141/VISION): primary analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(6):818-828

Lavezzi SM, de Jong J, Neyens M, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Bartlett N, Dilhuydy MS, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Samoilova O, Goy A, Ganguly S, Salman M, Howes A, Mahler M, De Nicolao G, Poggesi I. Systemic Exposure of Rituximab Increased by Ibrutinib: Pharmacokinetic Results and Modeling Based on the HELIOS Trial. *Pharm Res* 2019; 36(7):93

Levin MD, Kater AP, Mattsson M, Kersting S, Ranti J, Thi Tuyet Tran H, Nasserinejad K, Niemann CU. Protocol description of the HOVON 141/VISION trial: a prospective, multicentre, randomised phase II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 mL/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. *BMJ Open* 2020; 10(10):e039168

Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, Konig H, Pagel JM, Walgren RA. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2023; 23(1):57-67

Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94(12):1353-1363

O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, Barr PM, Fraser G, Tedeschi A, Burger JA, Dilhuydy MS, Hess G, Moreno C, Cramer P, Liu E, Chang S, Vermeulen J, Styles L, Howes A, James DF, Patel K, Graef T, Valentino R. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(10):648-6,57E+17

Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie RCT II fazy, w którym wszyscy pacjenci najpierw otrzymali wenetoklaks oraz ibrutynib, następnie otrzymywali ibrutynib lub brak terapii; badanie HOVON141/VISION

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano bendamustynę + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie HELIOS

Nieprawidłowy rodzaj badania – protokół do badania RCT II fazy

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza baz danych, w której nie przedstawiono osobnych wyników dla AKA

Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL; badanie RESONATE

Nieprawidłowy rodzaj badania - zbiorcza analiza danych z badań *RESONATE*, *RESONATE-2*, *HELIOS* i *RAY*, które nie zostały włączone do niniejszego raportu

- O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, Barrientos JC, Devereux S, Robak T, Reddy NM, Kipps TJ, Tedeschi A, Cymbalista F, Ghia P, Chang S, Nishimoto J, James DF, Burger JA. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol* 2019; 94(5):554-562
- Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, Jones D, Izumi R, Frigault MM, Quah C, Raman RK, Patel P, Wang MH, Kipps TJ. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021; 106(9):2364-2373
- Salles G, Bachy E, Smolej L, Simkovic M, Baseggio L, Panovska A, Besson H, Healy N, Garside J, Iraqi W, Diels J, Pick-Lauer C, Spacek M, Urbanova R, Lysak D, Hermans R, Lundbom J, Callet-Bauchu E, Doubek M. Single-agent ibrutinib in RESONATE-2™ and RESONATE™ versus treatments in the real-world PHEDRA databases for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2019; 98(12):2749-2760
- Sharman JP, Brander DM, Mato AR, Ghosh N, Schuster SJ, Kambhampati S, Burke JM, Lansigan F, Schreeder MT, Lunin SD, Zweibach A, Shtivelband M, Travis PM, Chandler JC, Kolibaba KS, Sportelli P, Miskin HP, Weiss MS, Flinn IW. Ublituximab plus ibrutinib versus ibrutinib alone for patients with relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukaemia (GENUINE): a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(4):e254-e266
- Solman IG, Blum LK, Hoh HY, Kipps TJ, Burger JA, Barrientos JC, O'Brien S, Mulligan SP, Kay NE, Hillmen P, Byrd JC, Lal ID, Dean JP, Mongan A. Ibrutinib restores immune cell numbers and function in first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2020; 97:106432
- Soumerai JD, Ni A, Darif M, Londhe A, Xing G, Mun Y, Kay NE, Shanafelt TD, Rabe KG, Byrd JC, Chanan-Khan AA, Furman RR, Hillmen P, Jones J, Seymour JF, Sharman JP, Ferrante L, Mobasher M, Stark T, Reddy V, Dreiling LK, Bhargava P, Howes A, James DF, Zelenetz AD. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol* 2019; 6(7):e366-e374
- Sun C, Nierman P, Kendall EK, Cheung J, Gulrajani M, Herman SEM, Pleyer C, Ahn IE, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Maric I, Gaglione EM, Harris HM, Pittaluga S, Wang MH, Patel P, Farooqui MZH, Izumi R, Hamdy A, Covey T, Wiestner A. Clinical and biological implications
- Nieprawidłowy rodzaj badania - zintegrowana analiza danych z badań *RESONATE-2* i *RESONATE*; w analizie połączono wyniki pochodzące od pacjentów z różnych linii leczenia
- Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie II fazy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie ibrutynibu oraz innych stosowanych w praktyce schematów leczenia na podstawie analizy baz danych (różne schematy leczenia stosowane w praktyce, ale nie przedstawiono osobnych danych dla AKA) oraz RCT (*RESONATE*, *RESONATE-2*)
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - w badaniu porównywano ibrutynib vs ublituksymab + ibrutynib u wcześniej leczonych chorych na CLL; badanie *GENUINE*
- Nieprawidłowy komparator - brak odpowiedniego komparatora uwzględnionego w sieci porównania pośredniego - zbiorcza analiza badań *RESONATE* i *RESONATE-2*, w których porównywano odpowiednio ibrutynib vs ofatumumab u chorych na oporną/nawrotową CLL oraz ibrutynib vs chlorambucyl u pacjentów z CLL bez wcześniejszej terapii
- Nieprawidłowy rodzaj badania - analiza zbiorcza danych z badań *MURANO*, *HELIOS*, *RESONATE* oraz prób badania oceniające idelalizyby
- Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie RCT 2 fazy, porównujące dwie dawki akalabrutynibu (100 mg dwa razy dziennie vs 200 mg raz dziennie) u chorych na CLL z nawrotem lub opornych na leczenie lub wcześniej nieleczonych z wysokim ryzykiem nawrotu; badanie NCT02337829

of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. *Blood* 2020; 136(1):93-105

16.10 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abbas HA, Wierda WG. Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies. <i>Front Oncol</i> 2021; 11:668162.	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu nowotworów komórek B; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Blackmon A, O'Brien S. An update on acalabrutinib to treat chronic lymphocytic leukemia. <i>Drugs Today (Barc)</i> 2021; 57(7):417-431	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Burki TK. Acalabrutinib for relapsed chronic lymphocytic leukaemia. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(2):e48	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące badania 1/2 fazy, w którym zwiększane dawki AKA u chorych z CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, Lee CH. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>J Clin Med</i> 2019; 8(5)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, opisujący nowe leki celowane stosowane w terapii nawracającej lub odpornej CLL - nie włączono w nim badań dla AKA
Delgado J, Josephson F, Camarero J, Garcia-Ochoa B, Lopez-Anglada L, Prieto-Fernandez C, van Hennik PB, Papadouli I, Gisselbrecht C, Enzmann H, Pignatti F. EMA Review of Acalabrutinib for the Treatment of Adult Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Oncologist</i> 2021; 26(3):242-249	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu dorosłych z CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Fakhri B, Andreadis C. The role of acalabrutinib in adults with chronic lymphocytic leukemia. <i>Ther Adv Hematol</i> 2021; 12:2,04062072199055E+15	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu dorosłych z CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An Evidence-based Review of Anti-CD20 Antibody-containing Regimens for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leukemia</i> 2018; 18(8):508-5,18E+16	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący schematy leczenia zawierające rytuksymab, ofatumumab i obinutuzumab, stosowane w terapii CLL, FL i DLBCL - nie włączono w nim badań dla AKA
Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfò L, Jurczak W. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2021; 62(5):1066-1076	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Gordon MJ, Danilov AV. The evolving role of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. <i>Ther Adv Hematol</i> 2021; 12:2,04062072198958E+15	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające inhibitory BTK w terapii CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. <i>Am J Hematol</i> 2021; 96(12):1679-1705	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne aktualizację informację o diagnostyce i terapii CLL w 2022 r.; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. <i>Am J Hematol</i> 2017; 92(9):946-965	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne aktualizację informację o diagnostyce i terapii CLL w 2017 r.; nie

	odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. <i>Am J Hematol</i> 2019; 94(11):1266-1287	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne aktualizacji informacji o diagnostyce i terapii CLL w 2020 r.; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Hanna KS, Fijalka A, Watson I, Brown O, Ojulu A. Long-term follow-up and future direction on the management of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2022; 28(8):1869-1884	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym analizowano długookresowy okres obserwacji i terapie stosowane w ramach leczenia CLL/SLL; badacze podali tylko, że poszukiwali w PubMed kluczowych publikacji (key literature), ale nie podali żadnych informacji, które pozwoliłyby uznać, że wspomniane wyszukiwanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny
Harris V, Borlagdan J, Muluneh B. Oral oncolytic treatment for chronic lymphocytic leukemia. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2022; 28(4):935-944	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym oceniano leczenie onkologiczne w terapii CLL; badacze podali tylko, że poszukiwali w PubMed istotnych badań klinicznych (relevant clinical trials), ale nie podali żadnych informacji, które pozwoliłyby uznać, że wspomniane wyszukiwanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny
Iskierka-Jażdżewska E, Obracaj A, Urbaniak M, Robak T. New Treatment Options for Newly-Diagnosed and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Curr Treat Options Oncol</i> 2022; 23(6):775-795	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające nowe terapie w leczeniu nowozdiagnozowanego i nawrotowego CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. Investigational treatments for chronic lymphocytic leukemia: a focus on phase 1 and 2 clinical trials. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2020; 29(7):709-722	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący badania 1 i 2 fazy o eksperymentalnych terapiach stosowanych w CLL - nie włączono w nim badań ani porównań pośrednich AKA z IBR lub VEN+R
Khan Y, O'Brien S. Acabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Future Oncol</i> 2019; 15(6):579-589	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Kriegsmann K, Kriegsmann M, Witzens-Harig M. Acabrutinib, A Second-Generation Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor. <i>Recent Results Cancer Res</i> 2018; 212:285-294	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące AKA, inhibitor drugiej generacji BTK; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicatti M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. <i>J Clin Med</i> 2022; 11(7)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący stosowanie terapii farmakologicznych w leczeniu CLL na podstawie opublikowanych metaanaliz (w tym sieciowych) - nie włączono w nim badań ani porównań pośrednich AKA z IBR lub VEN+R
Miao Y, Xu W, Li J. Assessing the pharmacokinetics of acalabrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 2021; 17(9):1023-1030	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące farmakokinetykę AKA; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> 2019; 60(7):1644-1649	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, prezentujący ocenę PFS podczas terapii celowanej u pacjentów z nawracającą/oporną CLL; nie przedstawiono informacji dla AKA
Molica S, Polliack A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną (AIHA) u

the current era of targeted therapy. <i>Leuk Res</i> 2016; 50:31-36	pacjentów z CLL w dobie terapii celowanych - nie włączono w nim badań ani porównań pośrednich AKA z IBR lub VEN+R
O'Brien SM, Brown JR, Byrd JC, Furman RR, Ghia P, Sharman JP, Wierda WG. Monitoring and Managing BTK Inhibitor Treatment-Related Adverse Events in Clinical Practice. <i>Front Oncol</i> 2021; 11:720704	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające monitorowanie i postępowanie w przypadku wystąpienia AEs związanych ze stosowaniem inhibitorów BTK; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, Colosia A, Njue A, Sherrill B, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Hamadani M. Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leukemia</i> 2015; 15(4):199-207	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wybranych interwencji (fludarabina i cyklofosfamid w monoterapii lub skojarzeniu z innym lekiem) stosowanych w leczeniu nawrotowego i opornego CLL na podstawie zidentyfikowanych badań RCT; w przeglądzie nie uwzględniano badań dotyczących AKA
Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdewska E, Robak T. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Leuk Lymphoma</i> 2018; 59(5):1084-1094	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów szlaku sygnałowego receptora B-komórkowego w terapii nawrotowego i opornego CLL na podstawie zidentyfikowanych badań RCT; w przeglądzie nie uwzględniano badań dotyczących AKA
Rainone M, Siddiqi T. Management of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma in the Era of Targeted Therapies. <i>Curr Hematol Malig Rep</i> 2022; 17(1):39-45	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające terapie celowane w leczeniu nawrotowego i opornego CLL/SLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Robak T. Treatment of Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Hematol Malig</i> 2019:107-119	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające leczenie nawrotowego i opornego CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Rodgers TD, Reagan PM. Targeting the B-cell receptor pathway: a review of current and future therapies for non-Hodgkin's lymphoma. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> 2018; 23(2):111-122	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący leki celowane na szlak receptora komórek B w leczeniu chłoniaków niezłośliwych - nie włączono w nim badań ani porównań pośrednich AKA z IBR lub VEN+R
Schmelz J, Heesen P, Patnaik A, Holder T, Lee HJ, Molony DA. Bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021 (9)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół do planowanego przeglądu Cochrane
Vitale C, Burger JA. Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2016; 17(8):1077-1089	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne prezentujące ocenę efektywności i bezpieczeństwa stosowania nowych obiecujących terapii celowanych stosowanych w leczeniu CLL na podstawie danych przedklinicznych i klinicznych z badań I-III fazy; badacze podali tylko, że poszukiwali artykułów indeksowanych w PubMed oraz abstraktów z głównych międzynarodowych zjazdów konferencyjnych, ale nie podali żadnych informacji, które pozwoliłyby uznać, że wspomniane wyszukiwanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny
Vitale C, Gibbons JL, Ferrajoli A. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. <i>Onco Targets Ther</i> 2021; 14:5507-5519	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny
Wiedmeier-Nutor J, Leis J. Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemotherapy Free and Other Novel Therapies Including CAR T. <i>Curr Treat Options Oncol</i> 2022; 23(6):904-919	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne nowe terapie (w tym bez udziału chemioterapii) w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny

Wolska-Washer A, Robak T. Acalabrutinib: a bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Hematol 2022; 15(3):183-194

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające AKA w leczeniu CLL; nie odnaleziono informacji wskazujących, że autorzy wykonali przegląd systematyczny

16.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 czerwca 2023 roku.

Tabela 183. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]	416
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]	28746
3	relapsed[all] OR refractory[all] OR pretreated[all] OR „previously treated”[all]	1156974
4	#1 AND #2 AND #3	86
5	ibrutinib[nm] OR ibrutinib[all]	357
6	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]	2685
7	rituximab[all] OR rituximab[mh]	30594
8	#6 AND #7	220
9	#5 OR #8	3666
10	#9 AND #2 AND #3	607
11	randomized controlled trial[pt]	596276
12	random allocation[mh]	106939
13	random*[tiab]	1428820
14	controlled[tiab]	962807
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2132161
16	#10 AND #15	70
17	#4 OR #16	150

Tabela 184. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim	1818
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim	56440
3	(relapsed OR refractory OR pretreated OR 'previously treated') AND [embase]/lim	430687
4	#1 AND #2 AND #3	333
5	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim	11242
6	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim	9132

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	'rituximab'/exp AND [embase]/lim	103926
8	#6 AND #7	1712
9	#5 OR #8	11814
10	#2 AND #3 AND #9	1901
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	630944
12	randomization:de AND [embase]/lim	70358
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1621453
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1016669
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2215134
16	#10 AND #15	314
17	#4 OR #16	616

Tabela 185. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib	174
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)	194476
3	relapsed OR relapsed OR refractory OR pretreated OR "previously treated"	38613
4	#1 AND #2 AND #3	53
5	ibrutinib	762
6	venetoclax	554
7	rituximab OR [mh "rituximab"]	5896
8	#6 AND #7	121
9	#5 OR #8	826
10	#9 AND #2 AND #3	323
11	#9 AND #2 AND #3 in Trials	319
12	#4 OR #11	344

16.12 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

16.12.1 ELEAVATE-RR

Tabela 186. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ELEVATE-RR*.

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane badanie, III fazy, bez zaślepienia, <i>non-inferiority</i>		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	124 ośrodki w 15 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce	Sponsor	Acerta Pharma (członek grupy Astra-Zeneca)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji 40,9 (zakres: 0,0-59,1) miesiąca		
Oszacowanie wielkości próby	Przyjęto, że górna granica dwustronnego przedziału ufności 95% dla HR równa lub większa niż 1,429, pozwala potwierdzić hipotezę <i>non-inferiority</i> , mówiącą o równoważności AKA oraz IBR w zakresie osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego – PFS. W celu osiągnięcia mocy statystycznej 80% w wykrywaniu pierwszorzędnego punktu końcowego, przy przyjętych założeniach, konieczne jest wystąpienie 250 zdarzeń. Przy założeniu okresu włączania pacjentów do badania trwającego 18 miesięcy i okresu <i>follow-up</i> , po włączeniu ostatniego pacjenta równego 18 miesięcy, oszacowano, że do badania należy włączyć 500 pacjentów (po 250 w każdym z ramion).		
Analiza statystyczna	<p>Ocena <i>non-inferiority</i> w zakresie głównego punktu końcowego (PFS) przeprowadzana po zakończeniu włączania do badania i osiągnięciu około 250 zdarzeń. W ocenie zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa, z stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. ≥ 4). Za granicę istotności przyjęto wartość górnego 95% przedziału ufności w teście dwustronnym HR < 1,429.</p> <p>Ocena <i>superiority</i> dodatkowych punktów końcowych następowała w kolejności hierarchicznej – w przypadku braku spełnienia kryterium <i>superiority</i> dla pkt końcowego zaprzestawano oceny kolejnych. W ocenie częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków, zakażeń ≥ 3 stopnia i transformacji Richtera zastosowano test dwustronny Cochran-Mantel-Haenszel z poziomem istotności $p = 0,05$, z stratyfikacją z uwagi na status del(17p) i liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. ≥ 4). W ocenie przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano metodę Kaplan-Meier i stratyfikowany test log-rank.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u> – populacja ITT</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku</p>		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia; Częstość występowania zakażeń wymagających leczenia ≥ 3 stopnia nasilenia; Częstość występowania transformacji Richtera; Przeżycie całkowite (OS); PFS w ocenie badaczy; Przeżycie bez zdarzenia (EFS); Ocena odpowiedzi na leczenie (w ocenie IRC i badaczy); 		

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

- Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- Ocena bezpieczeństwa.

Interwencja i komparatory**AKA:**

- Akalabrutynib podawany doustnie (100 mg, 2 × dzień)

IBR:

- Ibrutinib podawany doustnie (420 mg, 1 × dzień)

Czas leczenia: Leczenie w obu ramionach kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub progresji choroby.

Przejście do alternatywnej grupy badania (*cross-over* pomiędzy grupami) nie było dozwolone.

Modyfikacja dawkowania: została dopuszczona w celu kontroli zdarzeń niepożądanych. Leczenie AKA należy wstrzymać w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia związanych z badanym lekiem, niemożliwych do opanowania w trakcie leczenia. W przypadku wystąpienia innych klinicznie istotnych zdarzeń, mogących wymagać modyfikacji dawkowania AKA wg badacza, należy skonsultować się z monitorem medycznym. Leczenie może być wstrzymane z powodu toksyczności na maksymalnie 28 kolejnych dni, jeśli ten okres był dłuższy, terapię przerywano, chyba, że takie działanie zostało zatwierdzone przez monitora medycznego.

Leczenie dozwolone: leki przeciwwymiotne, standardowe leczenie wspomagające, hematopoetyczne czynniki wzrostowe zgodnie z wytycznymi ASCO; w przypadku pacjentów zagrożonych zespołem lizy guza należy zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz zastosować allopuryinol lub rasburiakazę zgodnie z wytycznymi; dopuszczalny jest krótki kurs steroidów (≤ 2 tygodni) w dawce > 20 mg/dziennie (jako premedykacja lub w celu kontroli reakcji związanych z infuzją lub innych reakcji zapalnych, np. zaostrzeń astmy), lokalna, krótkotrwała radioterapia w leczeniu zmian niezwiązanych z CLL, jeśli zostanie zaaprobowana przez monitora medycznego.

Leczenie niedozwolone: chemioterapia, immunoterapia przeciwnowotworowa, leczenie eksperymentalne lub radioterapia stosowane w leczeniu CLL, wysokodawkowe GKS stosowanie w leczeniu CLL, warfaryna i inni antagoniści witaminy K; w miarę możliwości należy unikać stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A; należy unikać stosowania IPP; w ciągu 2 godzin przed przyjęciem AKA należy unikać stosowania leków i suplementów zawierających węglan wapnia oraz antagonistów receptora H2.

Populacja

- Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) według ogólnie przyjętych kryteriów:
 - Obecność monoklonalnych limfocytów typu B (produkujące przeciwciała zawierające łańcuchy lekkie kappa lub lambda), wykazujące ekspresję ≥ 1 markerów limfocytów B (CD19, CD20 lub CD23) łącznie z ekspresją CD5
 - Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów obecnych we krwi
 - Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l we krwi obwodowej (w którymkolwiek pomiarze po diagnozie choroby)

Kryteria włączenia

- Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 z kryteriów iwCLL 2008 dot. rozpoczynania leczenia:
 - Dowody postępującej niewydolności szpiku kostnego w postaci rozwoju lub pogorszenia niedokrwistości (hemoglobina < 10 g/dl) lub trombocytopenii (płytki $< 100\ 000/\mu\text{l}$)
 - Duży przerost śledziony (≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujący lub objawowy
 - Postępujące lub objawowe, duże powiększenie węzłów chłonnych (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze)
 - Postępująca limfocytoza ze zwiększeniem $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy, lub czas podwojenia liczby limfocytów < 6 miesięcy (mógł być wyznaczony w modelu regresji liniowej), przy wykluczeniu innych niż CLL przyczyn limfocytozy

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

- Niedokrwistość lub małopłytkowość wynikające z czynników autoimmunologicznych, ze słabą odpowiedzią na standardowe leczenie
- Objawy zgodne z obrazem klinicznym CLL, udokumentowane w karcie pacjenta, potwierdzone dodatkowymi, obiektywnymi pomiarami, zdefiniowane jako obecność ≥ 1 z następujących objawów:
 - Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning do badania
 - Istotne zmęczenie (tzn. wynik oceny ECOG 2 lub gorzej, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)
 - Gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ w ciągu ≥ 2 tygodni przed skryningiem, przy braku dowodów infekcji
 - Nocne poty w ciągu > 1 miesiąca przed skryningiem, bez dowodów infekcji
- Obecność ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka:
 - Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne
 - Obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne
- Otrzymanie ≥ 1 wcześniejszej terapii CLL
- Wiek ≥ 18 lat
- Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2
- Spełnienie następujących warunków dot. parametrów laboratoryjnych:
 - ANC ≥ 750 komórek/ μl lub ≥ 500 komórek/ μl u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i niezależne od podawania czynnika wzrostu na 7 dni przed oceną
 - Liczba płytek krwi $\geq 30\,000$ komórek/ μl bez wspomaganie transfuzją 7 dni przed oceną. Osoby z małopłytkowością zależną od transfuzji były wykluczone z badania
 - AST/SGOT i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - Klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min
- Możliwość zastosowania przewidzianego leczenia, wykonania niezbędnych badań laboratoryjnych oraz oceny radiologicznej
- Mężczyźni i kobiety, zdolni do posiadania potomstwa powinni powstrzymać się od stosunków seksualnych, lub stosować uznane metody antykoncepcji, w trakcie leczenia oraz 2 dni po ostatniej dawce akalabrutynibu, lub 90 dni po ostatniej dawce ibrutynibu, którykolwiek z tych okresów był dłuższy
 - Wyrażenie zgody na przestrzeganie ustalonych terminów wizyt w ramach badania oraz możliwość zrozumienia i przestrzegania warunków badania określonych protokołem

Kryteria
wykluczenia

- Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN
- Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera
- Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, zdefiniowana jako zmniejszenie zawartości hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku autoimmunologicznej aktywności w okresie skryningu, lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (> 20 mg/dzień prednizonu lub równoważnej dawki innego sterydu)
- Poważna choroba sercowo-naczyniowa (objawowa niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego) w ciągu 6 miesięcy od skryningu, lub niewydolność serca klasy 3 lub 4 według NYHA, lub skorygowany odstęp QT > 480 ms w trakcie skryningu
- Przebyty udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Skazy krwotoczne w wywiadzie
- Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

- Wcześniejsza choroba nowotworowa, z wyjątkiem:
 - Nowotworów złośliwych wyleczonych, z brakiem dowodów aktywnej choroby przez przynajmniej 3 lata przed skryningiem, przy stwierdzeniu niskiego ryzyka remisji
 - Odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwych plam soczewicowatych (*lentigo malignant melanoma*) z brakiem objawów aktywnej choroby, lub dobrze kontrolowanego nieczerniakowego raka skóry
 - Odpowiednio leczonego raka szyjki macicy *in-situ*, bez dowodów aktywnej choroby
- Schorzenia uniemożliwiające pożyczenie leku w postaci kapsułek, zespół złego wchłaniania jelitowego, schorzenia istotnie zakłócające czynność układu pokarmowego, resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub obecność ominięć żołądkowo-jelitowych (bypass), objawowe zapalenie jelita lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit
- Niekontrolowane, aktywne ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe lub inne infekcje (zdefiniowane przez obecność objawów związanych z trwającym zakażeniem, bez poprawy po zastosowaniu odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia), lub prowadzone dożylnie leczenie przeciwzakaźne
- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygeny rdzeniowego, a ujemnym wynikiem testu antygeny powierzchniowego, lub chorzy z dodatnim wynikiem testu antygenowego dla wirusa typu C musieli powtórzyć wynik przy użyciu testu PCR przed randomizacją; chorzy z dodatnim wynikiem testu antygenowego powierzchniowego na wirusa typu B, lub chorzy z dodatnim wynikiem testu PCR w kierunku wirusa B lub C, byli od razu wykluczani
- Obecność wrzodów układu pokarmowego zdiagnozowana za pomocą badania endoskopowego w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Wcześniejsza ekspozycja na ibrutynib lub inhibitor BCR lub inhibitor BCL-2
- Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku
- Stosowanie kortykosteroidów w dawce > 20 mg w ciągu tygodnia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku w ramach badania, z wyjątkiem sterydów stosowanych w innych schorzeniach medycznych takich jak wziewne sterydy w leczeniu astmy, sterydy stosowane miejscowo lub stosowane w ramach premedykacji przed podaniem leków w ramach schematów ocenianych w badaniu
- Wcześniejsza terapia przeciwciałem skoniugowanym z radioizotopem lub chemioterapeutykiem
- Podawanie lub konieczność podania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku
- Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A
- Wcześniejszy alogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub przeszczep autologiczny
- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
- Konieczność stosowania inhibitorów pompy protonowej
- Ciąża lub karmienie piersią
- Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym

Charakterystyka populacji	Mediana wieku [lata]; (zakres)	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG PS, n (%)	Liczba chorych z delecją 17p, n (%)	Liczba chorych z niezmutowanym genem <i>IGHV</i>	Liczba wcześniejszych linii leczenia	
						mediana (zakres)	n (%)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

AKA	66 (41-89)	185 (69,0)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-1: 247 (92,2) ▪ 2: 20 (7,5) 	121 (45,1)	220 (82,1)	2 (1-9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3: 234 (87,3) ▪ ≥ 4: 33 (12,3)
IBR	65 (28-88)	194 (73,2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-1: 243 (91,7) ▪ 2: 22 (8,3) 	120 (45,3)	237 (89,4)	2 (1-12)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3: 237 (89,4) ▪ ≥ 4: 28 (10,6)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Zostali włączeni do pierwotnej analizy, n (%)	Zostali włączeni do oceny bezpieczeństwa, n (%)	Zakończenie leczenia ogółem, n (%)
AKA	533	268 (100%)	268 (100%)	266 (99,3%) ¹	142 (53,0%)
IBR		265 (100%)	265 (100%)	263 (99,2%) ¹	154 (58,1%)

1 – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie, w tym 1 chory przydzielony do grupy IBR, który był leczony AKA i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla AKA.

Wyniki**Skuteczność kliniczna:**Populacja ogółem, AKA vs IBR (N=268 vs. N=265)

- PFS w ocenie IRC: 143 (53,4%) vs 136 (51,3%), mediana [miesiące]: 38,4 (95% CI: 33,0; 38,6) vs 38,4 (95% CI: 33,0; 41,6), HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27) – spełniono kryterium *non-inferiority*
- PFS w ocenie badaczy: 114 (42,5%) vs 114 (43,0%), mediana [miesiące]: 46,9 (95% CI: 42,4; NO) vs 44,1 (95% CI: 41,5; NO), HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16)
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia: 25/266 (9,4%) vs. 42/263 (16,0%), różnica = -6,6% (95% CI: -12,2; -0,9), p = 0,02; 0,366 vs. 0,721 zdarzeń/100 osobo-miesiący
- Czas do wystąpienia migotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, mediana (zakres) [miesiące]: 28,8 (0,4-52,0) vs. 16,0 (0,5-48,3)
- Migotanie/trzepotanie przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia prowadzące do zakończenia leczenia: 0/25 (0,0%) vs. 7/42 (16,7%)
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia wśród chorych z migotaniem przedsionków w wywiadzie: 15/243 (6,2%) vs. 37/249 (14,9%)
- Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu ≥ 3 stopnia: 13/266 (4,9%) vs. 10/263 (3,8%);
- Częstość występowania zakażeń o nasileniu ≥ 3 stopnia: 82/268 (30,8%) vs. 79/265 (30,0%), p = 0,8777;
- Częstość występowania transformacji Richtera: 10/268 (3,8%) vs. 13/265 (4,9%)
- OS: 63/268 (23,5%) vs. 73/265 (27,5%), mediana [miesiące]: NO vs NO, HR = 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15)
- EFS w ocenie IRC: 163/268 (60,8%) vs 160/265 (60,4%), mediana [miesiące]: 33,2 (32,8; 38,4) vs 33,0 (27,4; 38,3)
- EFS w ocenie badaczy: 134/268 (50,0%) vs 143/265 (54,0%), mediana [miesiące]: 44,0 (38,5; 49,1) vs 39,2 (32,9; 44,1), HR = 0,84 (95% CI: 0,66; 1,06)
- TTNT: 108/268 (40,3%) vs 115/265 (43,4%), mediana [miesiąca]: 47,1 (44,9; no.) vs 51,7 (41,1; no.)
- ORR w ocenie IRC: 217 (81,0%; 95% CI: 75,8%; 85,2%) vs 204 (77,0%; 95% CI: 71,5%; 81,6%)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

- ORR w ocenie badaczy: 86,6% (95% CI: 82,0%; 90,1%) vs 80,0% (95% CI: 74,8%; 84,4%)

Populacja chorych bez del17p, AKA vs IBR (N = 144 vs N = 144)

- PFS: 67 (46,5%*) vs 64 (44,4%*); HR = 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41)

Populacja chorych bez mutacji TP53, AKA vs IBR (N = 167 vs N = 153)

- PFS: 79 (47,3%*) vs 63 (41,2%*); HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55)

Inne analizy PFS w podgrupach

- Wiek < 65 lat: 77/124 vs 66/122; HR = 1,09 (95% CI: 0,79; 1,52)
- Wiek ≥ 65 i < 75 lat: 46/100 vs 49/100; HR = 0,98 (95% CI: 0,66; 1,47)
- Wiek ≥ 75 lat: 20/44 vs 21/43; HR = 0,69 (95% CI: 0,37; 1,28)
- Płeć – mężczyźni: 105/185 vs 101/194; HR = 1,06 (95% CI: 0,81; 1,40)
- Płeć – kobiety: 38/83 vs 35/71; HR = 0,8 (95% CI: 0,56; 1,40)
- Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG 0 lub 1: 128/248 vs 119/244; HR: 1,03 (95% CI: 0,80; 1,33)
- Stopień sprawności w momencie randomizacji wg ECOG 2: 15/20 vs 17/21; HR = 0,64 (95% CI: 0,32; 1,29)
- Masywna zmiana nowotworowa [cm] < 5: 66/138 vs 66/127; HR = 0,79 (95% CI: 0,56; 1,11)
- Masywna zmiana nowotworowa [cm] ≥ 5: 77/128 vs 70/136; HR = 1,25 (95% CI: 0,90; 1,74)
- Liczba wcześniejszych terapii 1-3: 122/239 vs 117/238; HR = 0,99 (95% CI: 0,77; 1,27)
- Liczba wcześniejszych terapii ≥ 4: 21/29 vs 19/27; HR = 1,07 (95% CI: 0,57; 2,02)
- Obecność delekcji 17p: 76/124 vs 72/121; HR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,38)
- Obecność mutacji TP53: 64/100 vs 73/112; HR = 0,95 (95% CI: 0,68; 1,33)
- Niezmutowane IGHV – tak: 130/220 vs 123/237; HR = 1,09 (95% CI: 0,85; 1,40)
- Niezmutowane IGHV – nie: 13/44 vs 13/28; HR = 0,60 (95% CI: 0,28; 1,31)
- Del11q – tak: 85/167 vs 79/175; HR = 1,08 (95% CI: 0,80; 1,47)
- Del11q – nie: 58/100 vs 57/90; HR = 0,86 (95% CI: 0,59; 1,24)
- Złożony kariotyp – tak: 74/124 vs 66/125; HR = 1,04 (95% CI: 0,74; 1,44)
- Złożony kariotyp – nie: 52/116 vs 56/116; HR = 0,92 (95% CI: 0,63; 1,35)

Bezpieczeństwo:**Populacja ogółem, AKA vs IBR (N = 266 vs. N = 263)**

- Jakiegokolwiek AEs: 260 (97,7%) vs 256 (97,3%)
- AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia: 183 (68,8%) vs 197 (74,9%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia: 39 (14,7%) vs 56 (21,3%)
- SAEs: 143 (53,8%) vs 154 (58,6%)
- Zgon z powodu AEs (w tym zgony w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki; nie uwzględnia zgonów po rozpoczęciu kolejnego leczenia przeciwnowotworowego): 17 (6,4%) vs 25 (9,5%)
- Najczęstsze AEs (występujące u ≥ 15% chorych z obu grup):

AEs:	Jakiegokolwiek nasilenie, n (%)		O nasileniu ≥ 3 stopnia, n (%)	
	AKA (N = 266)	IBR (N = 263)	AKA (N = 266)	IBR (N = 263)
biegunka	92 (34,6)	121 (46,0), p < 0,05	3 (1,1)	13 (4,9), p < 0,05
ból głowy	92 (34,6)	53 (20,2), p < 0,05	4 (1,5)	0 (0,0), p < 0,05
kaszel	77 (28,9)	56 (21,3), p < 0,05	2 (0,8)	1 (0,4)

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)

zakażenia dróg moczowych	71 (26,7)	65 (24,7)	5 (1,9)	1 (0,4)
neutropenia	56 (21,1)	65 (24,7)	52 (19,5)	60 (22,8)
niedokrwistość	58 (21,8)	49 (18,6)	31 (11,7)	34 (12,9)
gorączka	62 (23,3)	50 (19,0)	8 (3,0)	2 (0,8)
ból stawów	42 (15,8)	60 (22,8), p < 0,05	0 (0,0)	2 (0,8)
nadciśnienie tętnicze	23 (8,6)	60 (22,8), p < 0,05	11 (4,1)	23 (8,7), p < 0,05
niedokrwistość	58 (21,8)	49 (18,6)	31 (11,7)	34 (12,9)
zmęczenie	54 (20,3)	44 (16,7)	9 (3,4)	0 (0,0), p < 0,05
nudności	47 (17,7)	49 (18,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
urazy	31 (11,7)	48 (18,3), p < 0,05	0 (0,0)	1 (0,4)
zapalenie płuc	47 (17,7)	43 (16,3)	28 (10,5)	23 (8,7)
migotanie przedsionków	24 (9,0)	41 (15,6), p < 0,05	12 (4,5)	9 (3,4)
trombocytopenia	40 (15,0)	35 (13,3)	26 (9,8)	18 (6,8)
duszność	37 (13,9)	23 (8,7)	6 (2,3)	1 (0,4)
zapalenie oskrzeli	34 (12,8)	23 (8,7)	3 (1,1)	2 (0,8)
zaparca	31 (11,7)	37 (14,1)	0 (0)	2 (0,8)
zapalenie nosa i gardła	29 (10,9)	27 (10,3)	0 (0)	0 (0)
zawroty głowy	28 (10,5)	26 (9,9)	0 (0)	0 (0)
wymioty	28 (10,5)	36 (13,7)	1 (0,4)	3 (1,1)
obrzęk obwodowy	26 (9,8)	38 (14,4)	0 (0)	1 (0,4)
wysypka	26 (9,8)	33 (12,5)	2 (0,8)	0 (0)
bóle mięśni	25 (9,4)	27 (10,3)	2 (0,8)	1 (0,4)
zakażenie dróg moczowych	22 (8,3)	36 (13,7)	3 (1,1)	6 (2,3)
ból pleców	20 (7,5)	34 (12,9)	0 (0)	2 (0,8)
krwotok z nosa	19 (7,1)	28 (10,6)	1 (0,4)	1 (0,4)
skurcze mięśni	16 (6,0)	35 (13,3)	0 (0)	2 (0,8)
zaburzenia trawienia	10 (3,8)	32 (12,2)	0 (0)	0 (0)

▪ AEs o znaczeniu klinicznym:

AEs:	Jakiegokolwiek nasilenie, n (%)		O nasileniu ≥ 3 stopnia, n (%)	
	AKA (N = 266)	IBR (N = 263)	AKA (N = 266)	IBR (N = 263)
Krwotoki	101 (38,0%)	135 (51,3%)	10 (3,8%)	12 (4,6%)

ELEVATE-RR [ACE-CL-006] (Byrd 2021; NCT02477696)				
▪ Poważne krwotoki	12 (4,5%)	14 (5,3%)	10 (3,8%)	12 (4,6%)
▪ Cytopenie	108 (40,6%)	113 (43,0%)	78 (29,3%)	94 (35,7%)
Hepatotoksyczność	15 (5,6%)	22 (8,4%)	5 (1,9%)	4 (1,5%)
▪ Zakażenia	208 (78,2%)	214 (81,4%)	82 (30,8%)	79 (30,0%)
Choroba śródmiąższowa/zapalenie płuc	7 (2,6%)	17 (6,5%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Wtórny nowotwór złośliwy	50 (18,8%)	36 (13,7%)	23 (8,6%)	15 (5,7%)
Wtórny nowotwór złośliwy z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry	24 (9,0%)	20 (7,6%)	16 (6,0%)	14 (5,3%)
Zespół rozpadu guza	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
▪ AEs o znaczeniu klinicznym – skumulowana częstość występowania, AKA vs IBR:				
o migotanie/trzepotanie przedsionków: HR = 0,52 (95% CI: 0,32; 0,86)				
o nadciśnienie tętnicze: HR = 0,34 (95% CI: 0,21; 0,54)				
o krwotoki: HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,82)				
o biegunka: HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,80)				
o ból stawów: HR = 0,61 (95% CI: 0,41; 0,90)				
o zdarzenia kardiologiczne ogółem: HR = 0,72 (95% CI: 0,52; 1,00)				
o zakażenia ogółem: HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)				
o zakażenia w ≥ 3 stopniu nasilenia: HR = 0,94 (95% CI: 0,69; 1,29)				

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1
- Stratyfikacja w czasie randomizacji z uwagi na: status del17p, ECOG (2 vs. ≤ 1), liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia (1-3 vs. ≥ 4)
- Przyczyny przerwania leczenia, AKA vs IBR (N=268 vs N=265): progresja choroby 82 (30,6%) vs 68 (25,7%), AEs 40 (14,9%) vs 59 (22,3%), wycofanie zgody na udział 7 (2,6%) vs 7 (2,6%), zgon 5 (1,9%) vs 6 (2,3%), decyzja badacza 5 (1,9%) vs 5 (1,9%), inne 3 (1,1%) vs 9 (3,4%) (AKA: zmiana miejsca zamieszkania [n = 1], rozpoczęcie leczenia IBR z jednoczesnym pozostaniem w obserwacji [n = 1], decyzja monitora medycznego [n = 1]; IBR: brak *compliance* (n = 2), wycofanie zgody na udział (n = 1), odmowa leczenia (n = 1), zmiana miejsca zamieszkania (n = 2), decyzja monitora medycznego (n = 1), przedwczesne zakończenie z uwagi na rozwój kolejnego nowotworu (n = 1), progresja choroby w ocenie IRC i monitora medycznego/sponsor, niepotwierdzona przez badacza skutkująca kontynuacją leczenia poza badaniem i pozostaniem w obserwacji (n = 1))
- Czas ekspozycji na leczenie, mediana (zakres) [miesiące]: 38,3 (0,3-55,9) vs 35,5 (0,2-57,7)
- Data odcięcia danych: 15 września 2020 r.

16.12.2 Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą Buchera w populacji chorych z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową

16.12.2.1 ASCEND

Tabela 187. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ASCEND.

ASCEND (NCT0290318; publikacja <i>Ghia 2020</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia
Zaślepienie	Brak
Skala Jadad	3/5
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	102 ośrodki z 25 krajów (w tym 7 z Polski)
Sponsor	Acerta Pharma (członek grupy Astra-Zeneca)
Okres obserwacji	Mediana 16,1 (zakres: 0,03-22,4) miesiąca, w momencie odcięcia danych dla analizy <i>interim</i> 15 stycznia 2019 r.; w doniesieniu konferencyjnym <i>Ghia 2020a</i> i <i>Ghia 2020b</i> podano informacje dla analizy z okresu obserwacji o medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące; w doniesieniu konferencyjnym <i>Jurczak 2021</i> przedstawiono wyniki analizy z okresu obserwacji o medianie 36,0 mies. (zakres: 0,5-44,0) dla AKA i 35,2 mies. (zakres: 0,03-42,5) dla IDEL+RTX/BEN+RTX; w publikacji <i>Ghia 2022</i> przedstawiono wyniki analizy końcowej po około 4 latach obserwacji (data odcięcia danych: 03.09.2021 r.) – mediana FU 46,5 mies. dla AKA i 45,3 mies. dla IDEL+RTX/BEN+RTX.
Oszacowanie wielkości próby	W celu zapewnienia około 90% mocy statystycznej przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu do wykrycia HR dla PFS na poziomie 0,55 między analizowanymi grupami i przy wystąpieniu 119 zdarzeń w analizie końcowej, konieczne było włączenie do badania 306 pacjentów.
Analiza statystyczna	Analizę <i>interim</i> przeprowadzono przy 79 przypadkach zdarzeń PFS w ocenie IRC (67% wszystkich zdarzeń). Kryteria uzyskania wyższości interwencji nad kontrolą ustalono przy pomocy funkcji Lan i DeMets z kryteriami O'Brien-Fleminga dla pierwotnej analizy przypadków PFS ocenianych przez IRC. Poziom całkowitego przeżycia określono dzięki krzywej Kaplana-Meiera (porównanie akalabrutynibu z terapią wybraną przez badacza (IC). Zaplanowano pięć analiz wrażliwości dla PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego: 1) niestratyfikowany test log-rank, (2) analizę przeżycia wolnego od progresji bez cenzurowania przy ocenie kolejnej terapii przeciwnowotworowej potencjalnie zakłócającej szacunki efektów leczenia w następstwie terapii, (3) analizy przeżycia wolnego od progresji bez cenzurowania śmierci lub progresji choroby po ≥ 2 brakach oceny odpowiedzi w dniu ostatniej adekwatnej oceny odpowiedzi, (4) analizy przeżycia bez progresji z wyłączeniem pacjentów z istotnymi odchyleniami protokołu, (5) brak progresji analizy przeżycia przy użyciu czynników stratyfikacji zarejestrowanych w eCRF.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS (<i>progression-free survival</i>) - czas wolny od progresji oceniany przez IRC definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>) definiowane jako czas od randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny Odpowiedź obiektywna (<i>overall response rate</i>) oceniana przez IRC oraz lokalnie, definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR, CRi, nPR lub PR na leczenie w przebiegu badania

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

- Czas trwania odpowiedzi (*duration of response*) oceniana przez IRC oraz lokalnie, definiowana jako czas od udokumentowanej odpowiedzi na wcześniejszą progresję choroby (oceniany przez badaczy lub IRC według kryteriów IWCLL) lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny;
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) definiowany przez lokalnych badaczy
- Czas do następnego leczenia CLL (TTNT, *time to next CLL treatment*) definiowanej jako czas od randomizacji do wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, którego nie obejmował protokół badania

Interwencja i komparatory

- Akalabrutynib (AKA)

Akalabrutynib podawany doustnie 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- Idelalizyb + Rytuksymab (IDEL+RTX)

Idelalizyb podawany doustnie 150 mg dwa razy dziennie do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności w połączeniu z **rytuksymabem** (375 mg/m² dożylnie w 1 dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg / m² co 2 tygodnie przez cztery dawki i następnie co 4 tygodnie dla trzech dawek, co daje łącznie osiem wlewoń).

- Bendamustyna + rytuksymab (BEN + RTX)

Bendamustyna podawana dożylnie w 1 i 2 dniu 28-dniowego cyklu w dawce 70 mg/m² w połączeniu z **rytuksymabem** (375 mg/m² dożylnie w pierwszym dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m² w 1 dniu cyklu 2 do 6).

W badaniu dopuszczalne były modyfikacje prowadzonych terapii (z wyjątkiem rytuksymabu, dla którego zmiany leczenia nie były dozwolone).

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek >18 lat
- Status ECOG 0-2
- Diagnoza przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) na podstawie określonych kryteriów (*Hallek 2018*):
 - Monoklonalne komórki B (ograniczone do łańcucha lekkiego kappa i lambda) poddanych klonalnej koekspresji ≥ 1 markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5;
 - Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów we krwi
 - Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l (5000/ μ l) we krwi obwodowej (w dowolnym punkcie pomiarowym od wstępnej diagnozy)
- Udokumentowana obecność genu CD20
- Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów IWCLL:
 - Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina <10g/dl) i/lub trombocytopenii (płytki krwi <100000/ μ l)
 - Masywne (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
 - Masywne węzły chłonne (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia
 - Postępująca limfocytoza ze wzrostem >50% w okresie 2 miesięcy lub LDT <6 miesięcy. LDT można uzyskać przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi <30×10⁹/l (30000/ μ l) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazanania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) należy wykluczyć

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

- Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia, słabo reagująca na terapię standardową
 - ≥ 1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta:
 - Nieplanowana utrata masy ciała $\geq 10\%$ w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu
 - Znaczące zmęczenie (status ECOG 2; niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)
 - Gorączka $>100,5^{\circ}\text{F}$ lub $38,0^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 2 tygodnie przed skryningiem bez śladów infekcji
 - Zimne poty przez ponad miesiąc przed badaniem przesiewowym bez oznak infekcji
 - Spełnienie warunków wynikających z badań laboratoryjnych
 - ANC ≥ 750 komórek/ μl ($0,75 \times 10^9/\text{l}$) lub ≥ 500 komórek/ μl ($0,50 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego 7 dni przed oceną
 - Liczba płytek krwi ≥ 50000 komórek/ μl ($50 \times 10^9/\text{l}$) lub ≥ 30000 komórek/ μl ($30 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego i bez transfuzji na 7 dni przed oceną. U pacjentów wymagających transfuzji wyklucza się małopłytkowość. Jeśli badacz wybierze bendamustynę/rytuksymab w leczeniu ramienia B liczba płytek krwi musi wynosić ≥ 75000 komórek/ μl ($75 \times 10^9/\text{l}$)
 - AST i ALT (próby wątrobowe) w surowicy $\leq 2,0 \times \text{GGN}$
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta $[(140 - \text{Age}) \times \text{masa ciała (kg)}] / (72 \times \text{kreatynina mg/dl})$; u kobiet pomnożyć przez 0,85
 - ≥ 1 terapia ogólnoustrojowa na CLL (sterydy jednoskładnikowe lub radioterapia miejscowa nie są uważane za wcześniejszą linię terapii). W przypadku pojedynczego produktu anti-CD20 wymagano podania ≥ 2 dawek
 - Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu, 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy
 - Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny w zależności od tego, który okres jest dłuższy
 - Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie badania i przez 90 dni po ostatniej dawce idelalazybu, 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu
 - Stan zdrowia umożliwiający udział i spełnienie wszystkich wymogów badania
 - Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych
-
- Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka
 - Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera podejrzewany lub obecny w wywiadzie lub
 - Niekontrolowane AIHA lub itp., definiowane jako wtórne zmniejszanie się hemoglobiny lub liczby płytek krwi w wyniku reakcji autoimmunologicznej w czasie skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)
 - Wcześniejsza ekspozycja na inhibitor BLC-2 (np. wenetoklaks/ABT-199) lub inhibitor BCR (np. BTK inhibitor lub inhibitory PI3K); wcześniejsze stosowanie bendamustyny jest dozwolone wg decyzji badacza (w ramieniu bendamustyny z rytuksymabem); Dopuszcza się ponowne leczenie bendamustyną, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała >24 miesiące
 - Stosowanie chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku na 30 dni przed pierwszą dawką leku

Kryteria wykluczenia

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

- Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg dziennie prednizonu w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń, takich jak steryd wziewny w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub kontrastu (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)
- Wcześniejsza terapia przeciwciałami sprzężonymi z radioaktywnością lub toksyną
- Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wywiadzie lub autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy od pierwszej dawki badanego leku lub obecność choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) lub leczenie z powodu GVHD
- Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania pierwszej dawki badanego leku (całkowite wyleczenie po dużym zabiegu chirurgicznym przed pierwszą dawką badanego leku)
- Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących:
 - Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia i bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 2 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego
 - Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty bez trwających objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry
 - Odpowiednio leczony rak *in situ* bez obecnych objawów choroby
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak niekontrolowana lub nieleczona objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 wg NYHA (*New York Heart Association*) lub QTc >480 ms (obliczone przy użyciu metody Fridericia wzór: QT / RR^{0,33}) podczas skryningu; z wyjątkiem pacjentów z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków podczas skryningu
- Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub rozległa resekcja jelita cienkiego, która może mieć wpływ na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelita lub ograniczenia żołądkowe i operacje bariatryczne, takie jak bypass żołądka
- Szczepienie szczepionką z żywym wirusem w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku
- Zakażenie wirusem HIV lub jakąkolwiek niekontrolowaną czynną infekcją ogólnoustrojową (np. bakteryjną, wirusową lub grzybiczą) w wywiadzie
- Aktywne zakażenie CMV (aktywna wiremia, na podstawie wyniku PCR dla DNA wirusa CMV)
- Czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C:
 - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B
 - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C
- Trwające, polekowe uszkodzenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa, trwająca niedrożność pozawątrobową spowodowana kamcią żółciową, marskość wątroby lub nadciśnienie wrotne
- Polekowe zapalenie płuc aktualnie lub w wywiadzie
- Ciężkie reakcje alergiczne w wywiadzie, w tym anafilaksja i toksyczna martwica naskórka
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku
- Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumon) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Konieczność leczenia silnym inhibitorem/induktorem CYP3A
- Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol lub pantoprazol); włączano pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej, zmieniających terapię na antagonistów receptora H2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy
- Cięża lub karmienie piersią
- Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym
- Czas protrombinowy / INR lub aPTT (przy braku antykoagulantu toczeniowego) >2,0×GGN (wyjątek: wykluczano pacjentów otrzymujących warfarynę; wg decyzji monitora klinicznego dopuszczano udział pacjentów z wyższym INR / aPTT stosujących inne terapie antykoagulacyjne)
- Potwierdzona postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w wywiadzie

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	ECOG, n (%)	Niezmutowany gen IGHV, n/N (%)	Delecja 17p, n/N (%)	Mutacja TP53, n/N (%)
AKA, N = 155	68 (32-89)	108 (70)	0	58 (37)	118/154 (77)	28/155 (18)
			1	78 (50)		
			2	19 (12)		
IDEL+RTX/BEN + RTX (terapia wybrana przez badaczy), N=1 55	67 (34-90)	100 (65)	0	55 (35)	125/153 (82)	21/154 (14)
			1	79 (51)		
			2	21 (14)		

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów charakterystyki kliniczne i demograficzne była zbalansowana między grupami

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja, n	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Zakończenie leczenia, n (%)	Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych, n (%)
AKA		155	154 (99,3)	30 (19,4)	124 (80)
IC (terapia wybrana przez badaczy)	398	155	153 (98,7)	87 (56,1)	38 (24,5)
Ogółem		310	307	117	209

Analiza końcowa

W momencie analizy końcowej (*Ghia 2022*) wszyscy chorzy z grupy AKA zakończyli leczenie, a z grupy kontrolnej wszyscy chorzy zakończyli leczenie IDEL+RTX oraz 7 (20%) pacjentów zakończyło leczenie BEN + RTX. W grupie AKA: 73% (112/154) pacjentów ukończyło ≥24 mies. terapii AKA, 78% (92/118) pacjentów ≥6 mies. terapii rytuksymabem i 23% (27/118) pacjentów ≥24 mies. terapii idelalazybem. W grupie kontrolnej: 80% (28/35) pacjentów ukończyło ≥6 cykli terapii rytuksymabem, 83% (29/35) pacjentów ukończyło ≥6 cykli terapii bendamustyną. Spośród 155 pacjentów przydzielonych do grupy kontrolnej (terapia z wyboru lekarza) 80 (52%) zmieniło interwencję (*crossover*) na monoterapię AKA. W grupie AKA 60% (93/155) pacjentów było żywych i wolnych od progresji choroby w momencie analizy końcowej, w porównaniu do 23% (36/155) pacjentów w grupie IDEL+RTX/BEN+RTX.

Wyniki

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b*, *Jurczak 2021*, *Ghia 2022*)

Analiza skuteczności

- PFS:

Punkt końcowy	Ocena	Interwencja		Komparator		HR (95% CI); p
		N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca						
AKA vs B+R						
PFS	ocena IRC	155	NO	36	16,9 (95% CI: 11,6; NO)	0,36 (0,19; 0,69); p < 0,0001
AKA vs IDEL+R						
PFS	ocena IRC	155	NO	119	15,8 (95% CI: 13,9; 17,1)	0,29 (0,18; 0,46)^; p < 0,0001
AKA vs IC						
PFS	ocena IRC	155	NO	155	16,5 (95% CI: 14,0; 17,1)	0,31 (0,20; 0,49); p < 0,0001
	ocena badaczy	155	NO (95% CI: NO; NO)	155	16,2 (95% CI: 14,0; NO)	0,28 (0,18; 0,45); p < 0,0001
Status delekcji 17p + mutacji TP53						
PFS	brak del(17p) + mutacji TP53	155	NO	155	16,9 (95% CI: 14,1; 18,3)	0,32 (0,20; 0,52); p < 0,0001
PFS	del(17p) + mutacja TP53	155	NO	155	13,8 (95% CI: 6,4; 16,7)	0,20 (0,06; 0,69); p = 0,0050
Status delekcji 17p						
PFS	Obecna	bd.	bd.	bd.	bd.	0,21 (0,07; 0,68); bd.
PFS	Nieobecna	bd.	bd.	155	bd.	0,33 (0,21; 0,54); bd.
Status mutacji TP53						
PFS	Obecna	bd.	bd.	bd.	bd.	0,24 (0,11; 0,56); bd.
PFS	Nieobecna	bd.	bd.	155	bd.	0,33 (0,20; 0,57); bd.
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca						
AKA vs IC						
PFS	ocena badaczy	bd.	NO	bd.	16,8 (bd.)	0,27 (bd.); p < 0,0001

Mediana okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX						
AKA vs IC						
PFS	Ocena IRC	155	NO	155	16,8	0,29 (0,21; 0,41); p < 0,0001
AKA vs B+R						
PFS	Ocena IRC	155	NO	155	18,6	0,25 (bd.); p < 0,0001
AKA vs IDEL+R						
PFS	Ocena IRC	155	NO	155	16,2	0,31 (bd.); p < 0,0001
Status delekcji 17p i/lub mutacji TP53						
PFS	Obecna	bd.	NO	bd.	13,8	0,13 (0,006; 0,3); p < 0,0001
Status mutacji IGHV						
PFS	Niezmutowana	bd.	NO	bd.	16,1	0,30 (0,21; 0,42); p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX						
AKA vs IC						
PFS	Ocena IRC	155	NO	155	16,8	0,28 (0,20; 0,38); p < 0,001
AKA vs B+R						
PFS	Ocena IRC	155	NO	36	16,2	0,30 (0,22; 0,42); p < 0,001
AKA vs IDEL+R						
PFS	Ocena IRC	155	NO	119	18,6	0,24 (0,16; 0,38); p < 0,001
Status delekcji 17p i/lub mutacji TP53						
PFS	Obecna	bd.	45,5	bd.	11,1	0,22 (0,12; 0,39); p < 0,001
PFS	Nieobecna	bd.	NO	bd.	22,3	0,30 (0,20; 0,44); p < 0,001
Status mutacji IGHV						
PFS	Niezmutowana	bd.	NO	bd.	16,2	0,29 (0,20; 0,41); p < 0,001

[^] w publikacji do badania ASCEND podano, że 95% CI wynosi: (18,0; 0,46) – biorąc pod uwagę wartość HR, dolna granica przedziału ufności jest podana błędnie – w doniesienia konferencyjnym podano, że przedział ten powinien wynosić (0,18; 0,46); NO nie osiągnięto

- W okresie obserwacji około 3 lat 36-miesięczne PFS wyniosło 63% dla AKA i 21% dla IDEL+RTX/BEN+RTX. W analizie końcowej 42-miesięczne PFS wyniosło 62% dla AKA i 23% dla IDEL+R i 5% dla B+R.
- **OS**, AKA vs IC: HR = 0,84 (95% CI: 0,42; 1,66), p = 0,61; 12-miesięczne OS wyniosło 94% (95% CI: 89%; 97%) dla monoterapii akalabrutynibem i 91% (95% CI: 85%; 94%) dla grupy terapii wybranej przez badacza. Z kolei dla mediany okresu

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

obserwacji wynoszącej 22,0 miesiące 18-miesięczny OS wyniósł 88% w obu grupach.

W momencie analizy o medianie okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX, mediana OS nie została osiągnięta z żadnej z grup; 36-miesięczne OS wyniosło 80% dla grupy AKA vs 73% dla IDEL+RTX/BEN+RTX.

W momencie analizy końcowej 26% (n = 41) w grupie AKA zmarło i 35% (n = 54) w grupie kontrolnej (IDEL+R: n = 41, B+R: n = 13). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion, HR = 0,69 (0,46; 1,04), p = 0,078. 42-miesięczne OS wyniosło 78% w grupie AKA i 65% w grupie kontrolnej.

Podobne wyniki uzyskano w podgrupach wysokiego ryzyka: pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53: HR = 0,90 (95% CI: 0,45; 1,78), p = 0,759.

• **Odpowiedź na leczenie:**

Punkt końcowy	AKA n/N (%)	IC n/N (%)	RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca				
ORR	ocena IRC 126/155 (81%; 95% CI: 74%; 87%)	117/155 (75%; 95% CI: 68%; 82%)	1,08 (0,96; 1,21) p = 0,2155, p = 0,22^	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2131
	ocena badaczy 122/155 (79%; 95% CI: 72%; 85%)	129/155 (83%; 95% CI: 77%; 88%)	0,95 (0,85; 1,05) p = 0,3120, p = 0,34^	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,3104
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą [#]	136* (88%; 95% CI: 82%; 93%)	119* (77%; 95% CI: 70%; 83% [#])	1,14 (1,03; 1,27) p = 0,0124, p = 0,01[#]	0,11 (0,03; 0,19) NNT = 10 (6; 40) p = 0,0107
CR (IRC)	0/155 (0%)	2/155 (1%)	0,20 (0,01; 4,13) p = 0,2976	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2419
PR (IRC)	126/155 (81%)	115/155 (74%)	1,10 (0,97; 1,23) p = 0,1347	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1317
PR z limfocytozą (IRC)	11/155 (7%)	3/155 (2%)	3,67 (1,04; 12,89) p = 0,0428	0,05 (0,01; 0,10) NNT = 20 (11; 175) p = 0,0274
Choroba stabilna (IRC)	9/155 (6%)	12/155 (8%)	0,75 (0,33; 1,73) p = 0,4996	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4974
Progresja choroby (IRC)	2/155 (1%)	1/155 (1%)	2,00 (0,18; 21,83) p = 0,5698	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5616
bd.	7/155 (5%)	22/155 (14%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące^^				
ORR**	124*/155 (80%)	130*/155 (84%)	0,95 (0,86; 1,06) p = 0,3764	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3751
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytozą**	143*/155 (92%)	136*/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX				

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b*, *Jurczak 2021*, *Ghia 2022*)

ORR (IRC)	128/155 (83%)	130/155 (84%)	0,98 (0,89; 1,09) p = 0,7612	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7611
ORR + częściowa odpowiedź z limfocytosą (IRC)	143/155 (92%)	136/155 (88%)	1,05 (0,98; 1,13) p = 0,1864	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1838
CR (IRC)	8/155 (5%)	8/155 (5%)	1,00 (0,39; 2,60) p = 1,0000	0,00 (-0,05; 0,05) p = 1,0000
CR z niepełną odbudową hematologiczną (IRC)	2*/155 (1%)	2*/155 (1%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000
PR (IRC)	113*/155 (73%)	119*/155 (77%)	0,95 (0,83; 1,08) p = 0,4328	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4318
PR z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (IRC)	6*/155 (4%)	0/155 (0%)	13,00 (0,74; 228,79) p = 0,0796	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0199
PR z limfocytosą (IRC)	16*/155 (10%)	6*/155 (4%)	2,67 (1,07; 6,63) p = 0,0349	0,06 (0,01; 0,12) NNT = 16 (9; 129) p = 0,0258
Choroba stabilna (IRC)	8*/155 (5%)	11*/155 (7%)	0,73 (0,30; 1,76) p = 0,4797	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4771
Progresja choroby (IRC)	2*2/155 (1%)	2*/155 (1%)	1,00 (0,14; 7,01) p = 1,0000	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniach konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* nie określono czy jest to ocena IRC czy ocena badaczy;

dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ dane z publikacji *Ghia 2020*;

^^ dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b*.

- W okresie obserwacji o medianie 36,0 miesiący dla AKA i 35,2 miesiący dla IDEL+RTX/BEN+RTX, ORR (IRC) wyniosła 83% w grupie AKA vs 85% w grupie IDEL+RTX/BEN+RTX, a ORR + częściowa odpowiedź z limfocytosą (IRC) wyniosła odpowiednio 92% vs 88%.
- Czas trwania odpowiedzi: mediana DOR nie osiągnięta w grupie AKA i 13,6 (95% CI: 11,9; NO) w grupie kontrolnej, HR = 0,33 (95% CI: 0,19; 0,59), p < 0,0001 dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca (ocena IRC). W momencie analizy końcowej: w grupie AKA mediana nie osiągnięta vs 18,3 miesiąca w grupie kontrolnej, HR = 0,23 (95% CI: 0,16; 0,33), p < 0,001.
- Czas do następnego leczenia: mediana TTNT nie osiągnięta w żadnej z grup, HR = 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58) dla mediany okresu obserwacji 16,1 miesiąca. W momencie analizy końcowej: w grupie AKA mediana nie osiągnięta vs 22,5 mies. w grupie kontrolnej, HR = 0,29 (95% CI: 0,21; 0,40), p < 0,001.
- Trwała poprawa hematologiczna: utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów u pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA wyniosła 67%, a w grupie IC 64%, ale różnice te były nieistotne. Poprawa w stężeniu hemoglobiny u pacjentów z wyjściową anemią wyniosła odpowiednio 80% vs 87%, a poprawa w liczbie płytek u chorych z wyjściową trombocytopenią odpowiednio 78% vs 78% – w obu przypadkach różnice także nie były znamienne

Analiza bezpieczeństwa

- Mediana okresu ekspozycji na monoterapię AKA wyniosła 44,2 miesiące (zakres: 1,1-54,2), 11,5 mies. (zakres: 0,1-52,3) na idelalibzy dla IDEL+R, 5,6 mies. (zakres: 1,0-7,1) na bendamustynie dla B+R.
- **Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych:**

ASCEND (NCT0290318; publikacja <i>Ghia 2020</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022</i>)							
Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia							
Ogółem (1-4 stopień nasilenia) TEAEs	138 (89,6%)	26 (74,3%)	112 (94,9%)	1,21 (0,99; 1,48) p = 0,0691	0,15 (0,00; 0,31) p = 0,0490	0,94 (0,88; 1,01) p = 0,0978	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0957
Ogółem (1-5 stopień nasilenia) TEAEs	144 (94%)	28 (80%)	117 (99%)	1,17 (0,99; 1,39) p = 0,0734	0,14 (0,00; 0,27) p = 0,0553	0,94 (0,90; 0,99) p = 0,0104	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 18 (11; 71) p = 0,0089
Ciężkie AEs	44 (29%)	9 (26%)	66 (56%)	1,11 (0,60; 2,06) p = 0,7374	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7287	0,51 (0,38; 0,69) p < 0,0001	-0,27 (-0,39; -0,16) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu [^]	6 (4%)	2 (6%)	5 (4%)	0,68 (0,14; 3,24) p = 0,6299	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6667	0,92 (0,29; 2,94) p = 0,8874	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8880
≥ 3 stopień nasilenia							
Ogółem TEAEs	70 (45,5%)	15 (42,9%)	101 (85,6%)	1,06 (0,70; 1,61) p = 0,7836	0,03 (-0,16; 0,21) p = 0,7795	0,53 (0,44; 0,64) p < 0,0001	-0,40 (-0,50; -0,30) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
Ciężkie AEs	41 (27%)	9 (26%)	60 (51%)	1,04 (0,56; 1,93) p = 0,9127	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117	0,51 (0,38; 0,71) p < 0,0001	-0,25 (-0,37; -0,14) NNT = 4 (3; 8) p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX							
Ciężkie TEAEs	59* (38%)	9* (26%)	–	1,49 (0,82; 2,71) p = 0,1911	0,13 (-0,04; 0,29) p = 0,1319	–	–
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX							
Bez względu na stopień nasilenia							
Ogółem TEAEs	149 (97%)	28 (80%)	–	1,21 (1,02; 1,43) p = 0,0267	0,17 (0,03; 0,30) NNH = 6 (4; 32) p = 0,0153	–	–
Ciężkie TEAEs	70 (45%)	9 (26%)	–	1,77 (0,98; 3,19) p = 0,0580	0,20 (0,03; 0,36) p = 0,0189	–	–
TEAEs prowadzące do zgonu	16 (10,4%)	2 (5,7%)	–	1,82 (0,44; 7,55) p = 0,4104	0,05 (-0,04; 0,14) p = 0,3126	–	–
≥ 3 stopień nasilenia							
Ogółem TEAEs	104 (68%)	17 (49%)	–	1,39 (0,97; 1,99) p = 0,0712	0,19 (0,01; 0,37) p = 0,0404	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

[^] w suplemencie do publikacji podano inne wyniki, tj. odpowiednio 8 (5%), 4 (11%) i 9 (8%), ale różnice między grupami także nie były istotne dla tych danych – AKA vs B+R RR = 0,45 (95% CI: 0,14; 1,43), p = 0,1763 i AKA vs IDEL+R = 0,68 (0,27; 1,71), p = 0,4141.

• TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia:

Zdarzenie niepożądane	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia							
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca							
Prowadzące do zakończenia leczenia	16 (10%)	BEN: 4 (11%) RTX: 6 (17%)	IDEL: 59 (50%) RTX: 15 (13%)	–	–	–	–
	17 (11%)	bd.	56 (47%)	–	–	0,23 (0,14; 0,38) p < 0,0001	-0,36 (-0,47; -0,26) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiąca							
Prowadzące do zakończenia leczenia	* (16%)	* (17%)	* (56%)	–	–	–	–
Mediana okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX							
Prowadzące do zakończenia leczenia	32 (20,8%)	6 (17,1%)	–	1,21 (0,55; 2,67) p = 0,6336	0,04 (-0,10; 0,18) p = 0,6116	–	–
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX							
Prowadzące do zakończenia leczenia	36 (23%)	6 (17%)	–	1,36 (0,62; 2,98) p = 0,4372	0,06 (-0,08; 0,20) p = 0,3883	–	–

- AEs prowadzące do redukcji dawki (AKA vs B+R vs IDEL+R): 5 (3%) vs 6 (17% dla B) vs 28 (24% dla IDEL) dla mediany okresu obserwacji: 16,1 miesiąca. W momencie końcowej analizy: 10 (6%) dla AKA vs 5 (14%) dla B+R.

• TEAEs o znaczeniu klinicznym:

Zdarzenie niepożądane o znaczeniu klinicznym	AKA, n/154 (%)	B+R, n/35 (%)	IDEL+R, n/118 (%)	AKA vs B+R		AKA vs IDEL+R	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia							
Mediana okresu obserwacji: 16,1 miesiąca							
Ogółem	127 (82%)	26 (74%)	113 (96%)	1,11 (0,90; 1,37) p = 0,3250	0,08 (-0,07; 0,24) p = 0,3063	0,86 (0,79; 0,93) p = 0,0004	-0,13 (-0,20; -0,06) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0002
Zdarzenia sercowe	29 (13%)	3 (9%)	9 (8%)	2,20 (0,71; 6,81) p = 0,1724	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0711	2,47 (1,22; 5,01) p = 0,0124	0,11 (0,03; 0,19) NNH = 9 (6; 30) p = 0,0050
Migotanie przedsionków	8 (5%)	1 (3%)	4 (3%)	1,82 (0,23; 14,07) p = 0,5669	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4834	1,53 (0,47; 4,97) p = 0,4768	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4602

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

Krwawienie	40 (26%)	2 (6%)	9 (8%)	4,55 (1,15; 17,92) p = 0,0305	0,20 (0,10; 0,31) NNH = 5 (4; 11) p = 0,0001	3,41 (1,72; 6,74) p = 0,0004	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Poważne krwawienie [^]	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,77 (0,16; 3,73) p = 0,7415	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7450
Hepatotoksyczność ^{^^}	7 (5%)	3 (9%)	33 (28%)	0,53 (0,14; 1,95) p = 0,3396	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4226	0,16 (0,07; 0,35) p < 0,0001	-0,23 (-0,32; -0,15) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Nadciśnienie	5 (3%)	0 (0%)	5 (4%)	2,55 (0,14; 45,16) p = 0,5221	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,1855	0,77 (0,23; 2,59) p = 0,6678	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6722
Zakażenia	87 (57%)	17 (49%)	77 (65%)	1,16 (0,81; 1,68) p = 0,4210	0,08 (-0,10; 0,26) p = 0,3966	0,87 (0,72; 1,05) p = 0,1394	-0,09 (-0,20; 0,03) p = 0,1396
Wtórne nowotwory złośliwe ^{***} skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry [#]	10 (6%)	1 (3%)	3 (3%)	2,27 (0,30; 17,18) p = 0,4263	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2913	2,55 (0,72; 9,07) p = 0,1471	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1080

Mediana okresu obserwacji: 22,0 miesiące^{}**

Migotanie przedsionków	9* (6%)	5* (3%)	–	1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780	–	–
Poważne krwawienie	5* (3%)	5* (3%)	–	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916	–	–
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry	8* (5%)	3* (2%)	–	2,65 (0,72; 9,80) p = 0,1443	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1254	–	–

Mediana okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX

Migotanie/trzepotanie przedsionków	9/154 (5,8%)	5/153 (3,3%)	–	1,79 (0,61; 5,21) p = 0,2870	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2780	–	–
Nadciśnienie	11/154 (7,1%)	6/153 (3,9%)	–	1,82 (0,69; 4,80) p = 0,2253	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2157	–	–
Poważne krwawienie	5/154 (3,3%)	5/153 (3,3%)	–	0,99 (0,29; 3,36) p = 0,9916	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9916	–	–

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022*)

Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	11/154 (7,1%)	5/153 (3,3%)	–	2,19 (0,78; 6,14) p = 0,1380	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1248	–	–
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX****							
Zdarzenia sercowe	24 (16%)	3 (9%)	–	1,82 (0,58; 5,70) p = 0,3052	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2073	–	–
Migotanie przedsionków	12 (8%)	1 (3%)	–	2,73 (0,37; 20,29) p = 0,3271	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1644	–	–
Krwawienie	47 (31%)	2 (6%)	–	5,34 (1,36; 20,95) p = 0,0163	0,25 (0,14; 0,35) NNH = 5 (3; 8) p < 0,0001	–	–
Poważne krwawienie	5 (3%)	1 (3%)	–	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018	–	–
Nadciśnienie	12 (8%)	0 (0%)	–	5,81 (0,35; 95,80) p = 0,2188	0,08 (0,02; 0,14) p = 0,0078	–	–
Zakażenia	105 (68%)	17 (49%)	–	1,40 (0,98; 2,01) p = 0,0630	0,20 (0,01; 0,38) p = 0,0339	–	–
Wtórne nowotwory złośliwe	28 (18%)	2 (6%)	–	3,18 (0,80; 12,73) p = 0,1019	0,12 (0,03; 0,22) p = 0,0127	–	–
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	11 (7%)	1 (3%)	–	2,50 (0,33; 18,73) p = 0,3725	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2205	–	–
Zespół rozpadu guza	1 (1%)	0 (0%)	–	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	–	–
≥ 3 stopień nasilenia							
Ogółem	64 (42%)	17 (49%)	95 (81%)	0,86 (0,58; 1,26) p = 0,4320	-0,07 (-0,25; 0,11) p = 0,4525	0,52 (0,42; 0,64) p < 0,0001	-0,39 (-0,50; -0,28) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zdarzenia sercowe	5 (3%)	3 (9%)	4 (3%)	0,38 (0,09; 1,51) p = 0,1690	-0,05 (-0,15; 0,04) p = 0,2814	0,96 (0,26; 3,49) p = 0,9479	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9480
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	1,53 (0,14; 16,70) p = 0,7261	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7165

ASCEND (NCT0290318; publikacja <i>Ghia 2020</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b, Jurczak 2021, Ghia 2022</i>)							
Krwawienie	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Poważne krwawienie [^]	3 (2%)	1 (3%)	3 (3%)	0,68 (0,07; 6,36) p = 0,7368	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7640	0,57 (0,13; 2,52) p = 0,4625	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4718
Hepatotoksyczność ^{^^}	3 (2%)	2 (6%)	26 (22%)	0,34 (0,06; 1,96) p = 0,2284	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3558	0,09 (0,03; 0,29) p < 0,0001	-0,20 (-0,28; -0,12) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
Nadciśnienie	3 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,63 (0,09; 30,78) p = 0,7460	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,3942	2,30 (0,24; 21,82) p = 0,4685	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4309
Zakażenia	23 (15%)	4 (11%)	33 (28%)	1,31 (0,48; 3,54) p = 0,5986	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5652	0,53 (0,33; 0,86) p = 0,0097	-0,13 (-0,23; -0,03) NNT = 8 (5; 32) p = 0,0096
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowatego raka skóry [#]	5 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	1,14 (0,14; 9,42) p = 0,9057	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9018	8,45 (0,47; 151,23) p = 0,1472	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0424
Mediana okresu obserwacji: 36,0 miesięcy dla AKA i 35,2 miesięcy dla IDEL+RTX/BEN+RTX							
Zakażenia	39*/154 (25%)	41*/153 (27%)	–	0,95 (0,65; 1,38) p = 0,7689	-0,01 (-0,11; 0,08) p = 0,7688	–	–
Mediana okresu obserwacji: 46,5 miesiąca dla AKA i 45,3 miesiąca dla IDEL+RTX/BEN+RTX****							
Zdarzenia sercowe	8 (5%)	3 (9%)	–	0,61 (0,17; 2,17) p = 0,4415	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5044	–	–
Migotanie przedsionków	2 (1%)	1 (3%)	–	0,45 (0,04; 4,87) p = 0,5148	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5986	–	–
Krwawienie	4 (3%)	1 (3%)	–	0,91 (0,10; 7,89) p = 0,9311	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9331	–	–
Poważne krwawienie	4 (3%)	1 (3%)	–	0,91 (0,10; 7,89) p = 0,9311	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9331	–	–
Nadciśnienie	7 (5%)	0 (0%)	–	3,48 (0,20; 59,61) p = 0,3890	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0808	–	–
Zakażenia	45 (29%)	4 (11%)	–	2,56 (0,98; 6,64) p = 0,0539	0,18 (0,05; 0,31) p = 0,0063	–	–

ASCEND (NCT0290318; publikacja *Ghia 2020* oraz doniesienia konferencyjne *Ghia 2019*, *Ghia 2020a*, *Ghia 2020b*, *Jurczak 2021*, *Ghia 2022*)

Wtórne nowotwory złośliwe	13 (8%)	2 (6%)	–	1,48 (0,35; 6,25) p = 0,5961	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5461	–	–
Wtórne nowotwory złośliwe skóry z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry	10 (6%)	1 (3%)	–	2,27 (0,30; 17,18) p = 0,4263	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,2913	–	–
Zespół rozpadu guza	1 (1%)	0 (0%)	–	0,70 (0,03; 16,76) p = 0,8238	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7575	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane z doniesień konferencyjnych *Ghia 2020a* i *Ghia 2020b* – przedstawiono porównanie AKA vs IC;

**** dane z *Ghia 2022*;

*** wtórne nowotwory złośliwe wystąpiły u 21/154 (14%) pacjentów z grupy AKA i 7/153 (5%) pacjentów z grupy IC, różnice były znamienne: RR = 2,98 (95% CI: 1,31; 6,81), p = 0,0095, NNH = 12 (95% CI: 7; 37);

dane z doniesienia konferencyjnego *Ghia 2019*;

^ definiowane jako jakiegokolwiek poważne krwawienie lub krwawienie w ≥ 3 stopniu nasilenia lub krwawienie do OUN dowolnego nasilenia; w grupie AKA zdarzeniami były krwotok z przewodu pokarmowego (n = 2) i plamica małopłytkowa (n = 1), w grupie IDEL+R krwotok z przewodu pokarmowego, immunologiczna plamica małopłytkowa i krwimocz (po 1 pacjencie), a dla grupy B+R niedokrwistość krwotoczna i krwotok z guza (obie u 1 pacjenta);

^^ definiowana jako wybrana grupa zdarzeń wątrobowych, w tym niewydolność wątroby, zwłóknienie, marskość i inne stany związane z uszkodzeniem wątroby, badania związane z wątrobą, nieprawidłowości oraz niezakaźne zapalenie wątroby.

Uwagi

- randomizacji w stosunku 1:1 poddano 310 chorych (155 w grupie leczonej akalabrutynibem i 155 leczonej terapią IC)
- populację bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 307 chorych, 154 vs 153, odpowiednio AKA vs IC)

16.12.2.2 MURANO

Tabela 188. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MURANO*.

MURANO (NCT02005471), publikacje: <i>Seymour 2018</i>, <i>Kater 2019</i>, <i>Kater 2020</i>, <i>Seymour 2022</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	międzynarodowe badanie 3 fazy z randomizacją		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	109	Sponsor	Genentech i AbbVie
Okres obserwacji	<i>Seymour 2018</i> : mediana: 23,8 (zakres: 0,0-37,4) miesięcy; wśród pacjentów, którzy ukończyli zaplanowane leczenie: V+R – mediana 24,8 miesiąca, B+R – mediana 22,1 miesiąca <i>Kater 2019</i> : mediana 36,0 miesięcy <i>Kater 2020</i> : mediana 48 miesięcy		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

MURANO (NCT02005471), publikacje: <i>Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022</i>	
	<i>Seymour 2022</i> (data odcięcia danych: 08.05.2020 r.): około 5 lat obserwacji (ok. 3 lata po zakończeniu leczenia); mediana 59,2 miesiące (zakres: 0-71,5)
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że próba 370 pacjentów, u których nastąpiłoby 186 zdarzeń określonych jako progresja choroby, nawrót schorzenia lub zgon, wystarczyłaby do wykrycia obniżenia ryzyka progresji lub zgonu o 34% (V+R vs B+R, HR = 0,66) z 80% mocy statystycznej przy założonym dwustronnym poziomie alfa 0,05.</p> <p><i>Seymour 2018</i>: W celu określenia potencjalnego wpływu różnic w modelowaniu lub podejścia do cenzorowania przeprowadzono 3 analizy wrażliwości PFS ocenianego przez badaczy oraz niezależną komisję:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ test log-rank bez stratyfikacji; ▪ analizy PFS cenzorowane w momencie rozpoczęcia terapii CLL nieprzewidzianej w protokole badania przed spełnieniem kryteriów progresji choroby by ocenić potencjalny wpływ kolejnych terapii na oszacowania skali efektów terapii; ▪ analizy PFS ze zgonem lub progresją choroby cenzorowanymi w momencie ostatniej odpowiedniej oceny odpowiedzi klinicznej po > 1 ominiętej zaplanowanej ocenie. <p>W celu wprowadzenia poprawki na wielokrotne testowanie, zaplanowano hierarchiczne testowanie 3 kluczowych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w następującej kolejności: odsetek odpowiedzi całkowitych lub odpowiedzi całkowitych z niecałkowitą odnową hematologiczną oceniane przez niezależną komisję, odsetek odpowiedzi ogółem oceniane przez niezależną komisję oraz przeżycie całkowite. Ponieważ badanie osiągnęło założone cele dla pierwszorzędowego punktu końcowego, przeprowadzono formalne porównanie statystyczne odpowiedzi klinicznej lub odpowiedzi całkowitej bez pełnej odnowy hematologicznej pomiędzy dwoma grupami przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,05 przy użyciu stratyfikowanego testu Cochrańa-Mantela-Haesznela. Różnice nie były istotne statystycznie, stąd wartości p dla kolejnych punktów końcowych w hierarchii mogą być traktowane jako jedynie opisowe.</p> <p>Rozkład dla punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej terapii, zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.</p> <p><i>Kater 2019</i>: wszystkie wartości p w analizie są opisowe ze względu na brak zastosowania funkcji rozdziału alfa. Do analizy punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) użyto metody Kaplana-Meiera. Do porównań PFS i OS pomiędzy ramionami zastosowano test log-rank i model regresji Coxa proporcjonalnych hazardów ze stratyfikacją ze względu na status del17p, status ryzyka i region geograficzny.</p> <p><i>Kater 2020</i>: wszystkie wartości p w analizie są opisowe ze względu na brak zastosowania funkcji rozdziału alfa. Do analizy punktów końcowych oceniających czas do wystąpienia zdarzenia (<i>time-to-event</i>) użyto metody Kaplana-Meiera. Do porównań PFS i OS pomiędzy ramionami zastosowano test log-rank i model regresji Coxa proporcjonalnych hazardów.</p>
Analiza statystyczna	
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez badacza (w ramach uzupełnienia głównej analizy oceniane było także PFS oceniane przez niezależną komisję) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez niezależną komisję w podgrupie pacjentów z del17p • PFS oceniane przez badacza w podgrupie pacjentów z del17p • odsetek najlepszych stwierdzonych przez badacza odpowiedzi klinicznych (w tym odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita bez pełnej odnowy hematologicznej, odpowiedź częściowa guzkowa i odpowiedź częściowa) • odsetki odpowiedzi ogółem, odpowiedzi całkowitych, odpowiedzi całkowitych bez pełnej odnowy hematologicznej, odpowiedzi częściowych guzkowych, odpowiedzi częściowych podczas oceny odpowiedzi po zakończeniu terapii skojarzonej, oceniane przez niezależną komisję

MURANO (NCT02005471), publikacje: *Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022*

- OS
- EFS (przeżycie bez zdarzenia określonego jako progresja/nawrót choroby, zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcie następnej linii terapii)
- Długość trwania odpowiedzi klinicznej
- Czas do rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwko CLL nieprzewidzianej w protokole lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
- Odsetek pacjentów bez stwierdzonej minimalnej choroby resztkowej
- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta: MDASI, EORTC QLQ-C30 i QLQ-CLL16
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

V+R (wenetoklaks + rytuksymab)

B+R (bendamustyna + rytuksymab)

okres stopniowego zwiększania dawki[^]:

- tydzień 1: **wenetoklaks** 20 mg/d p.o.
- tydzień 2: **wenetoklaks** 50 mg/d p.o.
- tydzień 3: **wenetoklaks** 100 mg/d p.o.
- tydzień 4: **wenetoklaks** 200 mg/d p.o.
- tydzień 5: **wenetoklaks** 400 mg/d p.o.

etap leczenia skojarzonego (w 28-dniowych cyklach)

(po 7 dniach przyjmowania wenetoklaksu w dawce 400 mg/d bez zaburzeń elektrolitowych):

- **wenetoklaks**: 400 mg/d p.o.
- **rytuksymab**:
 - 375 mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu 1
 - 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6

etap monoterapii:

- **wenetoklaks**: 400 mg/d p.o. do ukończenia 2 lat terapii od rozpoczęcia leczenia skojarzonego

- **bendamustyna**: 70 mg/m²& i.v. przez 2 kolejne dni każdego z 28-dniowych cykli 1-6

▪ **rytuksymab**:

- 375 mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu 1
- 500 mg/m² i.v. w dniu 1 cykli 2-6

[^] początkowo (do 10 czerwca 2014) wenetoklaks w dawce 20 mg był stosowany jedynie pierwszego dnia tygodnia 1, a następnego dnia stosowano dawkę 50 mg, okres zwiększania dawki trwał 4 tygodnie; łącznie 10 pacjentów przyjmowało wenetoklaks w dawce 20 mg przez 1 dzień, 2 pacjentów przez 2 dni, 2 pacjentów przez 6 dni, a jeden pacjent omyłkowo rozpoczął terapię od dawki 100 mg;

[&] u osób otyłych zalecane jest obliczanie powierzchni ciała na podstawie ich masy ciała, w tym przypadku dozwolone jest empiryczne dostosowanie dawki.

Dozwolone terapie dodatkowe:

- dowolne leki/suplementy przyjmowane przez pacjenta w okresie od 28 dni przed rozpoczęciem badania do zakończenia badanej terapii
- pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą lub inne leczenie podtrzymujące powinni kontynuować przyjmowanie tych środków przez okres badania lub co najmniej 30 dni po ostatniej dawce badanej terapii lub co najmniej rok po ostatniej dawce rytuksymabu, którekolwiek nastąpiłoby później
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie niezbędnej terapii wspomagającej zgodnie z lokalnymi wytycznymi (np. erytropoetyna); G-CSF może być stosowany jako profilaktyka pierwotna w każdym cyklu terapii wg wytycznych ASCO lub lokalnej praktyki
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie leków przeciwwymiotnych; zalecane są szczególnie przed wlewem bendamustyny (np. dolasetron, ondansetron) lub według lokalnej praktyki klinicznej
- premedykacja przed wlewem rytuksymabu:
 - paracetamol (650-1000 mg) co najmniej 30 minut przed początkiem każdej infuzji

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

MURANO (NCT02005471), publikacje: *Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022*

- difenhydramina (25-50 mg) ok. 30 minut przed początkiem pierwszej infuzji, a przed kolejnymi infuzjami podawanie difenhydraminy jest obowiązkowe, poza przypadkami spełniania warunków: brak wystąpienia reakcji związanej z infuzją o stopniu > 1 oraz brak przerw we wlewie (możliwe jest także zastosowanie innego leku przeciwhistaminowego, stosując się do opisanych wytycznych)
- do rozważenia: pojedyncza dawka hydrokortyzonu (do 100 mg lub równoważna dawka metyloprednizolonu) podawana wraz z rytuksymabem
- do rozważenia: wstrzymanie podawania leków przeciwnadciśnieniowych w okresie 12 godzin przed wlewem rytuksymabu
- terapia profilaktyczna i lecznicza zespołu rozpadu guza (TLS, z ang. *tumor lysis syndrome*), obejmująca leki obniżające stężenie kwasu moczowego we krwi (np. allopuryinol, rasbirykaza), nawadnianie oraz hospitalizację
- w przypadku występowania wskazań klinicznych dozwolone jest stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusowym, grzybiczym, bakteryjnym lub wywoływanym przez *Pneumocystis*
- dozwolone jest stosowanie leków przeciwwirusowych w profilaktyce reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B w krajach, gdzie jest to standardowym postępowaniem

Terapie niedozwolone/stosowane ze wzmożoną ostrożnością

- jakkolwiek terapia stosowana w leczeniu CLL (inna niż przewidziana w badaniu), w tym leki cytotoksyczne, radioterapia, immunoterapia i glikokortykosteroidy stosowane systemowo
- leki antyretrowirusowe
- terapia hormonalna (inna niż antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza lub octan megestrolu)
- glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo podczas badania lub w okresie 7 dni przed pierwszą dawką badanej terapii, z wyjątkiem:
 - glikokortykosteroidów wziewnych w leczeniu astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
 - pojedynczych wlewów hydrokortyzonu przed infuzjami rytuksymabu
 - glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo
 - glikokortykosteroidów stosowanych w terapii zastępczej wrodzonego lub nabytego ich niedoboru
- inhibitory lub induktory CYP1A2
- szczepionki żywe zawierające wirusy w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii, w trakcie badania oraz po zakończeniu badanej terapii do normalizacji poziomu limfocytów B
- leki niedozwolone podczas okresu zwiększania dawki wenetoklaksu i stosowane ze szczególną ostrożnością po osiągnięciu docelowej dawki wenetoklaksu:
 - silne i umiarkowane inhibitory CYP3A (przy jednoczesnym stosowaniu z wenetoklaksem zalecane zmniejszenie dawki 2-krotne lub 4-krotne odpowiedni dla umiarkowanych i silnych inhibitorów; przez 3 dni po zakończeniu stosowania tych środków nie należy zwiększać dawki wenetoklaksu)
 - silne i umiarkowane induktory CYP3A
- leki stosowane ze wzmożoną ostrożnością:
 - warfaryna
 - słabe induktory/inhibitory CYP3A
 - substraty/inhibitory P-gp
 - substraty/inhibitory BCRP
 - substraty/inhibitory OATP1B1 i OATP1B3
- zabronione produkty spożywcze:
 - grejpfrut oraz sok z grejpfruta i inne produkty go zawierające
 - pomarańcze oraz marmolady je zawierające
 - karambola

MURANO (NCT02005471), publikacje: *Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022*

Populacja

Kryteria włączenia

- wiek ≥ 18 lat
- diagnoza nawrotowej lub opornej na leczenie CLL wg kryteriów iwCLL z 2008 r.
- wcześniejsze leczenie 1-3 liniami terapii, z czego co najmniej w jednej zastosowano standardowy protokół leczenia zawierający chemioterapię zgodnie z współczesnymi wytycznymi
 - w przypadku pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p co najmniej jeden z wcześniej stosowanych schematów leczenia musiał obejmować standardową chemioterapię lub alemtuzumab
 - pacjentów leczonych wcześniej bendamustyną włączano tylko wtedy, gdy czas trwania ich odpowiedzi klinicznej wynosił co najmniej 24 miesiące
- pacjent spełnia kryteria rozpoczęcia terapii w opinii Badacza
- ECOG 0-1
- odpowiednia czynność szpiku kostnego niezależna od stosowania czynników wzrostu lub przetoczeń preparatów krwiopochodnych w czasie 2 tygodni skryningu (poza przypadkami cytopenii wynikającej z zajęcia szpiku w przebiegu CLL):
 - liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ w przypadku zajęcia szpiku kostnego w przebiegu CLL);
 - liczba neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$;
 - poziom hemoglobiny ≥ 9 g/dl
- odpowiednia czynność wątroby i nerek:
 - klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min;
 - aktywność AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN (górną granicą normy);
 - poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN;
 - PT i APTT nieprzekraczające 1,2-krotności normy dla danego ośrodka (pacjenci z podwyższonym PT i stwierdzoną obecnością antykoagulantu toczeniowego mogą być włączeni do badania po konsultacji z osobą nadzorującą badanie)
- włączane kobiety powinny być po zabiegu sterylizacji chirurgicznej, co najmniej rok po menopauzie lub mieć stwierdzony ujemny wynik testu ciążyowego
- pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas badania oraz w okresie 30 dni po zakończeniu badanego leczenia lub 12 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem, którekolwiek wystąpiłoby wcześniej
- pacjenci płci męskiej (niepoddani w przeszłości wazektomii) powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas badania oraz w okresie 3 miesięcy po zakończeniu badanego leczenia lub 12 miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem, którekolwiek wystąpiłoby wcześniej

Kryteria wykluczenia

- transformacja CLL do postaci agresywnego chłoniaka lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego
- zastosowanie allo-HSCT w przeszłości
- niekontrolowana autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej lub małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym
- nietolerancja leczenia bendamustyną w wywiadzie lub obecność innych przeciwwskazań do jej stosowania
- ciężka (tj. wymagająca trwałego przerwania terapii rytuksymabem) alergia lub reakcja anafilaktyczna na rytuksymab w wywiadzie
- stwierdzone zakażenie wirusem HIV
- przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (serologia HBsAg+)
 - pacjenci z zakażeniem utajonym lub zakażeniem w wywiadzie (serologia HBcAb+ i HBsAg-) mogą być włączeni do badania pod warunkiem niewykrywalnego poziomu HBV DNA (wymagana jest zgoda na comiesięczne badanie PCR w kierunku obecności HBV DNA)
- wirusowe zapalenie wątroby typu C (obecność przeciwciał anti-HCV)
 - możliwe jest włączenie pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-HCV pod warunkiem ujemnego testu PCR wykrywającego HCV RNA
- konieczność stosowania warfaryny (pacjenci mogą być włączeni pod warunkiem możliwości zamiany warfaryny na alternatywny lek przeciwkrzepliwy)

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022

- stosowanie przeciwciała monoklonalnego w leczeniu CLL w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badanej terapii
- pacjenci otrzymujący którykolwiek z wymienionych środków w okresie 28 dni przed rozpoczęciem badanej terapii: jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowe, w tym chemioterapia, radioterapia i stosowanie steroidów w leczeniu przeciwnowotworowym, jakiegokolwiek terapie eksperymentalne, w tym leki celowane o małej masie cząsteczkowej
- klinicznie istotne zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 2 po nieustępujące którejkolwiek z wcześniejszych terapii
- stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak flukonazol, ketokonazol i klarytromycyna) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- stosowanie silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny) w okresie 7 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- stosowanie wenenoklaksu w wywiadzie
- spożywanie grejpfruta, pomarańczy gorzkiej (lub przetworów zawierających ten owoc) lub karamboli w okresie 3 dni przed pierwszą dawką badanej terapii
- objawy niewydolności serca o nasileniu ≥ 3 wg NYHA
- znaczące choroby nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne, immunologiczne, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby, które w opinii Badacza mogłyby ograniczyć możliwość udziału pacjenta w badaniu lub znacząco wpływać na interpretację uzyskanych wyników
- duża operacja chirurgiczna w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badanej terapii
- ciąża lub karmienie piersią
- obecność w wywiadzie nowotworu złośliwego, który mógłby ograniczyć możliwość przestrzegania protokołu badania lub wpływać na interpretację wyników
 - do badania mogą być włączani pacjenci z rakiem podstawnomórkowym skóry, rakiem kolczystkomórkowym skóry lub rakiem *in situ* szyjki macicy leczonymi w przeszłości z intencją wyleczenia oraz
 - pacjenci z innymi nowotworami, wyleczeni przy użyciu leczenia chirurgicznego lub radioterapii bez wznowy przez ≥ 5 lat bez dalszego leczenia
- zespół niedożywienia lub stan uniemożliwiający żywienie dojelitowe
- stwierdzona alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej i rasburykazę
- objawy innych klinicznie istotnych niekontrolowanych schorzeń, w tym niekontrolowanych zakażeń ogólnoustrojowych (wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych)
- stosowanie jakiegokolwiek szczepionki żywej w ciągu 28 dni przed randomizacją

Charakterystyka populacji, cz. I	Płeć męska, n (%)	Wiek, mediana (min-max) [lata]	ECOG, n (%)	Stadium wg Raia w momencie diagnozy, n (%)	Stwierdzona oporność na fludarabinę, n (%)	Klirens kreatyniny, n (%)
V+R, N = 194	136 (70,1%)	64,5 (28-83)	0 – 111 (57,2%)	0-II – 88 (67,7%)	tak- 27 (14,1%) nie – 164 (85,9%) N = 191	< 50 ml/min – 6 (3,1%) ≥ 50 ml/min – 188 (96,9%)
			1 – 82 (42,3%) 2 – 1 (0,5%)	III-IV – 30 (23,1%) nieznane – 12 (9,2%) N = 130		
B+R, N = 195	151 (77,4%)	66,0 (22-85)	0 – 108 (55,7%)	0-II – 103 (73,6%)	tak – 30 (15,5%) nie – 164 (84,5%) N = 194	< 50 ml/min – 10 (5,1%) ≥ 50 ml/min – 185 (94,9%)
			1 – 84 (43,3%) 2 – 2 (1,0%) (N = 194)	III-IV – 18 (12,9%) nieznane – 19 (13,6%) N = 140		

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022

Charakterystyka populacji, cz. II	Ryzyko zespołu lizy guza przy ocenie początkowej, n (%)	Liczba neutrofilii < 25 × 10 ⁹ /l, n (%)	Liczba płytek krwi [× 10 ⁹ /l]	Poziom hemoglobiny [g/dl]	Status del17p, n (%)	Status mutacji TP53, n (%)
V+R, N = 194	wysokie – 54 (27,8%) umiarkowane – 106 (54,6%) niskie – 34 (17,5%)	65 (33,5%)	mediana (min-max) – 113,0 (13,0-419,0) < 100: 42,8%	mediana (min-max) – 11,4 (5,5-16,7) < 10: 31,4%	obecna- 46 (26,6%) nieobecna – 127 (73,4%) N = 173	obecna – 48 (25,0%) brak mutacji – 144 (75,0%) N = 192
B+R, N = 195	wysokie – 55 (28,2%) umiarkowane – 106 (54,4%) niskie – 34 (17,4%)	61 (31,3%)	mediana (min-max) – 123,5 (11,0-457,0) < 100: 33,5%	mediana (min-max) – 12,0 (6,8-16,1) < 10: 19,1%	obecna – 123 (72,8%) nieobecna – 123 (72,8%) N = 169	obecna – 51 (27,7%) brak mutacji – 133 (72,3%) N = 184
Charakterystyka populacji, cz. III	Status del17p i mut. TP53, n (%)	Status mutacji IGHV, n (%)	Status ryzyka [^] określony w celu stratyfikacji, n (%)	Liczba wcześniejszej linii terapii CLL, n (%)	Rodzaj wcześniejszej stosowanej terapii, n (%)	
V+R, N = 194	del17p bez mut. TP53 – 24 (14,0%) mut. TP53 bez del17p – 19 (11,1%) obecność obu aberracji – 22 (12,9%) N = 171	zmutowane – 53 (29,4%) niezmutowane – 123 (68,3%) status nieznan – 4 (2,2%) N = 180	wysokie – 109 (56,2%) niskie – 84 (43,3%)	1 – 111 (57,2%) 2 – 57 (29,4%) 3 – 22 (11,3%) > 3 – 4 (2,1%)	leki alkilujące – 182 (93,3%) analogi puryny – 157 (80,5%) przeciwcało anty-CD20 – 153 (78,5%) inhibitory receptorów limfocytów B (BCR) – 5 (2,6%)	
B+R, N = 195	del17p bez mut. TP53 – 18 (11,4%) mut. TP53 bez del17p – 23 (14,6%) obecność obu aberracji – 22 (13,9%) N = 158	zmutowane – 51 (28,3%) niezmutowane – 123 (68,3%) status nieznan – 6 (3,3%) N = 180	wysokie – 118 (60,5%) niskie – 75 (38,5%)	1 – 117 (60,0%) 2 – 43 (22,1%) 3 – 34 (17,4%) > 3 – 1 (0,5%)	leki alkilujące – 185 (95,4%) analogi puryny – 158 (81,4%) przeciwcało anty-CD20 – 148 (76,3%) inhibitory receptorów limfocytów B (BCR) – 3 (1,5%)	

[^] status wysokiego ryzyka zdefiniowano jako spełnianie co najmniej jednego z wymienionych kryteriów: obecność del17p, brak odpowiedzi na protokół leczenia pierwszej linii obejmujący chemioterapię, nawrót choroby w okresie 12 miesięcy po chemioterapii lub 24 miesięcy po immunochemioterapii; status ryzyka 1 pacjenta z grupy V+R i 2 z grupy B+R nie był znany.

Wyjściowe różnice między grupami

Według autorów charakterystyka demograficzna i kliniczna była dobrze zbalansowana między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Nie otrzymali zaplanowanego leczenia	Otrzymali ≥1 dawkę ≥1 leku (V, R lub B)	Zakończyli leczenie przedwcześnie	Ukończyli/wciąż otrzymywali zaplanowane leczenie
V+R	489	194	7 nie otrzymało R	194 (187 otrzymało leczenie)	48 przerwało leczenie V	Seymour 2018: 68 – ukończyli 2-letnie leczenie V

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

MURANO (NCT02005471), publikacje: *Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022*

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 odstawiło W podczas etapu zwiększania dawki ▪ 1 HBsAg+ podczas etapu zwiększania dawki W 	skojarzone V+R)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 – podczas etapu zwiększania dawki: 2- zgon, 2- AEs, 2- inne powody ▪ 9 – podczas etapu leczenia skojarzonego: 1- PD, 6- AEs, 2- inne powody (wg publikacji <i>Kater 2019</i> i <i>Kater 2020</i> podczas etapu zwiększania dawki oraz leczenia skojarzonego 9 pacjentów przerwało leczenie z powodu AEs, a 3 z innych nieokreślonych powodów) ▪ <i>Seymour 2018</i>: 33 – podczas etapu monoterapii: 9 – PD/nawrót choroby, 16 – AEs, 8 – inne powody <i>Kater 2019, Kater 2020</i>: 49 – podczas etapu monoterapii: 21 – PD, 20 – AEs, 8 – inne powody 13 przerwało leczenie B ▪ 10 – AEs ▪ 3 – inne powody ▪ <i>Seymour 2022</i>: 46: 31 – zgon, 0 – PD, 1 – AEs, 1 – utrata z obserwacji, 13 – inne powody 	78 – dalej otrzymywali leczenie w momencie odcięcia danych <i>Kater 2019, Kater 2020</i> : 174- ukończyli etap leczenia skojarzonego 130 – ukończyli 2-letnie leczenie V <i>Kater 2020</i> : 42 – otrzymało ≥1 kolejną linię terapii <i>Seymour 2022</i> : 69 włączono do okresu obserwacji przeżycia	
B+R	195	7 nie otrzymało B lub R <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 wycofało zgodę na udział w badaniu ▪ 1 został wycofany przez lekarza 	188	27 przerwało leczenie B+R <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 – zgon ▪ 6 – PD/nawrót choroby ▪ 11 – AEs ▪ 7 – inne powody ▪ <i>Seymour 2022</i>: 94: 64 – zgon, 1 – PD, 0 – AEs, 1 – utrata z obserwacji, 28 – inne powody 	154 – ukończyli zaplanowane leczenie B+R 103 – otrzymało ≥1 kolejną linię terapii <i>Seymour 2022</i> : 129 włączono do okresu obserwacji przeżycia
Ogółem	389			-	

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	V+R N = 194	B+R, N = 195	HR (95% CI), p
<u>Analiza pierwotna</u> (<i>Seymour 2018</i>)			

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022			
PFS oceniany przez badacza, mediana [miesiące]	NO (32 zdarzenia)	17 (114 zdarzeń)	HR = 0,17 (95% CI: 0,11; 0,25), p < 0,001
▪ podgrupa pacjentów z del17p	NO N = 46	15,4 N = 46	HR = 0,13 (95% CI: 0,05; 0,29)
▪ podgrupa pacjentów z mut. TP53	NO N = 48	12,9 N = 51	HR = 0,19 (95% CI: 0,10; 0,36)
▪ podgrupa pacjentów z niezmutowanymi IGHV	NO N = 123	15,7 N = 123	HR = 0,16 (95% CI: 0,10; 0,26)
2-letni PFS oceniany przez badacza, % (95% CI)	84,9% (79,1%; 90,6%)	36,3% (28,5%; 44,0%)	-
▪ podgrupa pacjentów z del17p	81,5%	27,8%	-
PFS oceniane przez niezależną komisję, mediana [miesiące]	NO	18,1	HR = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,28), p < 0,0001
OS, mediana [miesiące]	NO	NO	HR = 0,48 (95% CI: 0,25; 0,90)
24-miesięczny OS, %	91,9%	86,6%	-
ORR oceniany przez niezależną komisję, %	92,3%	72,3%	RD = 20,0% (95% CI: 12,4%; 27,6%)
ORR oceniany przez badacza	93,3%	67,7%	-
<u>Analiza po medianie 36 miesięcy okresu obserwacji (Kater 2019)</u>			
PFS oceniany przez badacza, mediana [miesiące]	NO	17,0	HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23), p < 0,001
▪ podgrupa pacjentów z del17p (ocena w laboratorium centralnym)	NO N = 46	15,4 N = 46	HR = 0,21 (95% CI: 0,11; 0,39)
▪ podgrupa pacjentów z mut. TP53 (ocena w laboratorium centralnym)	36,0 N = 48	12,9 N = 51	HR = 0,25 (95% CI: 0,15; 0,43)
▪ podgrupa pacjentów z niezmutowanymi IGHV	44,3 N = 123	15,7 N = 123	HR = 0,16 (95% CI: 0,11; 0,24)
3-letni PFS oceniany przez badacza, % (95% CI)	71,4% (64,8%; 78,1%)	15,2% (9,1%; 2,4%)	-
<u>Analiza po medianie 48 miesięcy okresu obserwacji (Kater 2020)</u>			
PFS, mediana [miesiące]	bd.	bd.	HR = 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25), p < 0,0001
4-letni PFS, % (95% CI)	57,3% (49,4%; 65,3%)	4,6% (0,1%; 9,2%)	-
<u>Analiza po medianie 59,2 miesięcy okresu obserwacji (Seymour 2022)</u>			
PFS oceniany przez badacza, mediana [miesiące]	53,6 (48,4; 57,0)	17,0 (15,5; 21,7)	HR = 0,19 (0,15; 0,26), p < 0,0001

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022			
5-letnie PFS, % (95% CI)	37,8% (28,8%; 46,8%)	NO	-
▪ podgrupa pacjentów z del17p i/lub mut. TP53	37,4 (29,4; 52,3) N = 53	13,4 (8,0; 15,8) N = 55	HR = 0,26 (0,16; 0,42)
5-letnie PFS, % (95% CI)	27,3% (13,6%; 41,0%)	NO	-
▪ podgrupa pacjentów bez del17p i/lub mut. TP53	56,6 (53,0; NE) N = 104	19,6 (16,4; 25,4) N = 98	HR = 0,17 (0,11; 0,25)
5-letnie PFS, % (95% CI)	42,5% (28,9%; 56,0%)	NO	-
▪ podgrupa pacjentów z niezmutowanymi IGHV	52,2 (44,1; 53,8) N = 123	15,7 (13,4; 17,3) N = 123	HR = 0,19 (0,13; 0,26)
5-letnie PFS, % (95% CI)	28,7% (18,5%; 38,9%)	NO	-
▪ podgrupa pacjentów ze zmutowanymi IGHV	NO N = 53	24,2 (18,6; 32,8) N = 51	HR = 0,14 (0,07; 0,26)
5-letnie PFS, % (95% CI)	72,7% (59,7%; 85,6%)	NO	-
OS, mediana [miesiące]	NO	NO	HR = 0,40 (0,26; 0,62); p < 0,0001
5-letnie OS, % (95% CI)	82,1% (76,4%; 87,8%)	62,2% (54,8%; 69,6%)	-
▪ podgrupa pacjentów z del17p i/lub mut. TP53	NO N = 53	NO (47,4; NO) N = 55	HR = 0,66 (0,32; 1,34)
5-letnie OS, % (95% CI)	70,2% (56,8%; 83,6%)	60,7% (46,0%; 75,5%)	-
▪ podgrupa pacjentów bez del17p i/lub mut. TP53	NO N = 104	NO N = 98	HR = 0,25 (0,13; 0,50)
5-letnie OS, % (95% CI)	88,7% (82,3%; 95,0%)	61,8% (51,4%; 72,2%)	-
▪ podgrupa pacjentów z niezmutowanymi IGHV	NO N = 123	NO N = 123	HR = 0,45 (0,27; 0,76)
5-letnie OS, % (95% CI)	80,7% (73,3%; 88,0%)	61,4% (51,7%; 71,0%)	-
▪ podgrupa pacjentów ze zmutowanymi IGHV	NO N = 53	NO N = 51	HR = 0,21 (0,07; 0,62)
5-letnie OS, % (95% CI)	92,3% (85,1%; 99,6%)	66,7% (53,2%; 80,1%)	-
TTNT, mediana (95% CI) [miesiące]	57,8 (55,1; NO) N = 194	23,9 (20,7; 29,5) N = 195	HR = 0,26 (0,20; 0,35)

NO – nie osiągnięto

Analiza bezpieczeństwa, VEN+R vs B+R

- SAEs ogółem: 90/194 (46,4%) vs 81/188 (43,1%)
 - Ciężkie zapalenie płuc: 16/194 (8,2%) vs 15/188 (8,0%)
 - Ciężka gorączka: 5/194 (2,6%) vs 13/188 (6,9%)
 - Ciężka niedokrwistość: 3/194 (1,5%) vs 5/188 (2,7%)
- AEs o nasileniu 3-4 stopnia: 90/194 (46,4%) vs 81/188 (43,1%)
 - Neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia: 114/194 (58,8%) vs 75/188 (39,9%)

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53

MURANO (NCT02005471), publikacje: Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2022

- Zapalenie płuc o nasileniu 3-4 stopnia: 10/194 (5,2%) vs 15/188 (8,0%)
- Reakcje związane z wlewem o nasileniu 3-4 stopnia: 4/194 (2,1%) vs 10/188 (5,3%)
- Niedokrwistość o nasileniu 3-4 stopnia: 22/194 (11,3%) vs 26/188 (13,8%)
- AEs prowadzące do zgonu: 10/194 (5,2%) vs 11/188 (5,9%)
- Zaparcia: 27/194 (13,9%) vs 39/188 (20,7%)
- Kaszel: 35/194 (18,0%) vs 31/188 (16,5%)
- Biegunka: 77/194 (39,7%) vs 31/188 (16,5%)
- Zmęczenie: 34/194 (17,5%) vs 39/188 (20,7%)
- Neutropenia: 118/194 (60,8%) vs 83/188 (44,1%)
- Nudności: 41/194 (21,1%) vs 64/188 (34,0%)
- Niedokrwistość: 30/194 (15,5%) vs 43/188 (22,9%)
- Zapalenie płuc: 18/194 (9,3%) vs 22/188 (11,7%)
- Gorączka: 29/194 (14,9%) vs 38/188 (20,2%)
- Wysypka: 14/194 (7,2%) vs 24/188 (12,8%)
- Trombocytopenia: 26/194 (13,4%) vs 42/188 (22,3%)
- Zakażenie górnych dróg oddechowych: 43/194 (22,2%) vs 29/188 (15,4%)

W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 59,2 miesiący okresu obserwacji, odcięcie danych: 08.05.2020 (Seymour 2022), nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa. Z wyłączeniem raków skóry innych niż czerniak, od czasu poprzedniej aktualizacji zgłoszono 2 dodatkowe drugie pierwotne nowotwory złośliwe w ramieniu VEN+R (ostra białaczka szpikowa i szpiczak plazmocytowy). Wskaźniki transformacji Richtera pozostały zrównoważone między ramionami leczenia (7 przypadków w ramieniu VEN+R i 6 w ramieniu B+R).

Dane przedstawiono jako n chorych (%), odpowiednio dla VEN+R (N = 194) vs B+R (N = 188)

- AE stopnia 3–4:
 - Neutropenia: 115 (59,3%) vs 76 (40,4%)
 - Niedokrwistość: 21 (10,8%) vs 26 (13,8%)
 - Małopłytkowość: 12 (6,2%) vs 19 (10,1%)
 - Gorączka neutropeniczna: 7 (3,6%) vs 18 (9,6%)
 - Zapalenie płuc: 10 (5,2%) vs 15 (8,0%)
 - Reakcja związana z infuzją: 4 (2,1%) vs 10 (5,3%)
 - Zespół rozpadu guza: 6 (3,1%) vs 2 (1,1%)
 - Hiperglikemia: 4 (2,1%) vs 0
 - Niedociśnienie: 0 5 (2,7%)
 - Hipogammaglobulinemia 4 (2,1%) vs 0
- Transformacja Richtera: 7 (3,6%) vs 6 (3,2%)
- Drugie pierwotne nowotwory: 30 (15,5%) vs 24 (12,8%)
 - Rak podstawnokomórkowy: 9 (4,6%) vs 5 (2,7%)
 - Rak płaskonabłonkowy skóry: 8 (4,1%) vs 2 (1,1%)
 - Rak płaskonabłonkowy: 2 (1,0%) vs 4 (2,1%)
 - Zespół mielodysplastyczny: 3 (1,5%) vs 1 (0,5%)
 - Czerniak złośliwy z przerzutami: 2 (1,0%) vs 1 (0,5%)
 - Czerniak złośliwy: 1 (0,5%) vs 1 (0,5%)
 - Ostra białaczka szpikowa: 1 (0,5%) vs 1 (0,5%)

MURANO (NCT02005471), publikacje: *Seymour 2018*, *Kater 2019*, *Kater 2020*, *Seymour 2022*

- Rak jelita grubego: 2 (1,0%) vs 0
- Gruczolakorak okrężnicy: 0 vs 1 (0,5%)
- Gruczolakorak jelita grubego: 0 vs 1 (0,5%)
- Rak okrężnicy: 1 (0,5%) vs 0
- Nowotwór płuc złośliwy: 0 vs 2 (1,1%)
- Rak prostaty: 1 (0,5%) vs 1 (0,5%)
- Gruczolakorak żołądka: 1 (0,5%) vs 0
- Rak piersi: 1 (0,5%) vs 0
- Rogowiak kolczystokomórkowy: 1 (0,5%) vs 0
- Gruczolakorak płuca stopień III: 1 (0,5%) vs 0
- Chłoniak: 0 vs 1 (0,5%)
- Rak rdzeniasty tarczycy: 0 vs 1 (0,5%)
- Przerzuty do płuc: 0 vs 1 (0,5%)
- Przerzuty: 1 (0,5%) vs 0
- Rak trzustki: 1 (0,5%) vs 0
- Szpiczak plazmatyczny: 1 (0,5%) vs 0
- Nawracający rak płaskonabłonkowy skóry: 0 vs 1 (0,5%)
- Rak przejściowokomórkowy: 0 vs 1 (0,5%)

Uwagi

- W tabeli podsumowano wyniki punktów końcowych skuteczności klinicznej i zdarzeń bezpieczeństwa, które uwzględniano w porównaniu pośrednim
- Data odcięcia danych dla analizy pierwotnej: 8 maja 2017 r. Publikacja *Seymour 2018* opisuje analizę główną ze względu na osiągnięcie określonych wcześniej wyników PFS podczas analizy *interim*.
- Data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2019*: 8 maja 2018 r.
- Data odcięcia danych dla analizy w publikacji *Kater 2020*: 8 maja 2019 r. (dla analizy PFS, OS i bezpieczeństwa), 1 grudnia 2019 r. (dla analizy odpowiedzi na kolejną linię terapii).

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	24
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	25
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	26
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	32
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu.	34
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>ELEVATE-RR</i>	39
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	40
Tabela 9 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL.	41
Tabela 10. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-RR</i> według skali ROB2.....	41
Tabela 11. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania <i>ELEVATE-RR</i>	44
Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	46
Tabela 13. Ocena wiarygodności zewnętrznej – <i>ELEVATE-RR</i>	49
Tabela 14. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	51
Tabela 15. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	52
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	55
Tabela 17. Ocena PFS, analiza w podgrupach; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	56
Tabela 18. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	58
Tabela 19. Przeżycie bez zdarzenia (EFS); AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	58
Tabela 20. Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	59
Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	59
Tabela 22. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	61
Tabela 23. AEs prowadzące do przerwania leczenia; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	62
Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	62
Tabela 25. Ocena częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	67
Tabela 26. Kardiologiczne zdarzenia niepożądane; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	68
Tabela 27. AEs o znaczeniu klinicznym; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	69

Tabela 28. AEs – skumulowana częstość występowania; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	70
Tabela 29. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IBR; badanie <i>ELEVATE-RR</i>	71
Tabela 30. Charakterystyki wyjściowe pacjentów – przed i po dopasowaniu; AKA vs IBR; badania <i>ASCEND vs RESONATE (MAIC AstraZeneca 2020, MAIC PBAC 2020)</i>	73
Tabela 31. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; <i>MAIC AstraZeneca 2020</i> i <i>MAIC PBAC 2020</i>	74
Tabela 32. Analizy MAIC – OS (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; <i>MAIC AstraZeneca 2020</i> i <i>MAIC PBAC 2020</i>	76
Tabela 33. Analiza MAIC – ORR (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; <i>MAIC AstraZeneca 2020</i>	77
Tabela 34. Analiza MAIC – ocena bezpieczeństwa (przed i po dopasowaniu); AKA vs IBR; <i>MAIC AstraZeneca 2020</i>	77
Tabela 35. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.	80
Tabela 36. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową /oporną CLL.	81
Tabela 37. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z nawrotową /oporną CLL.	81
Tabela 38 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego dla odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL.	83
Tabela 39 Czynniki stratyfikacji uwzględnione podczas randomizacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z nawrotową /oporną CLL.	83
Tabela 40 Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego w odpornej na leczenie lub nawrotowej CLL.	84
Tabela 41. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL.	88
Tabela 42. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: cechy demograficzne.	92
Tabela 43. Porównywanie populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: stopień zaawansowania CLL.	97
Tabela 44. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: cytogenetyczne czynniki ryzyka.	97
Tabela 45. Porównywanie populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z nawrotową/oporną CLL: wcześniejsze leczenie.	101
Tabela 46. Ocena zgodności populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera z najważniejszymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu lekowego w zakresie	

odnoszącym się do leczenia chorych z nawrotową/oporną CLL bez obecności delecji 17p/mutacji w genie <i>TP53</i>	104
Tabela 47. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL: schemat i dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Buchera.	105
Tabela 48. Definicje OS, PFS i ORR przyjmowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.	107
Tabela 49. Kryteria oceny odpowiedzi i kategorie odpowiedzi stosowane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.	107
Tabela 50. Sposób oceny odpowiedzi na leczenie (ocena centralna i/lub lokalna) w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL – wyniki dostępne w publikacjach źródłowych.....	108
Tabela 51. Status punktów końcowych OS, PFS i ORR w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.	108
Tabela 52. Okres obserwacji oraz status analiz poszczególnych punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.....	109
Tabela 53. Opcja <i>cross-over</i> w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z nawrotową/oporną CLL.....	110
Tabela 54. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC w populacji ogólnej badań.....	112
Tabela 55. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC w populacji ogólnej badań.....	113
Tabela 56. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu <i>TP53</i>	114
Tabela 57. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w populacji ogólnej badań.....	115
Tabela 58. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy w populacji ogólnej badań.....	116
Tabela 59. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; analiza przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu <i>TP53</i>	117
Tabela 60. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej badań.....	118

Tabela 61. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR w ocenie niezależnej komisji, populacja ogólna badań (analiza podstawowa).....	119
Tabela 62. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej badań (analiza podstawowa).....	120
Tabela 63. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim ORR w ocenie badacza, populacja ogólna badań.....	121
Tabela 64. Dane wyjściowe i wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ocenie badacza w populacji ogólnej badań.....	122
Tabela 65. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania SAEs, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	123
Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; SAEs w populacji ogólnej.....	124
Tabela 67. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiego zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	125
Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ciężkie zapalenie płuc w populacji ogólnej.....	125
Tabela 69. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki o ciężkim przebiegu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	126
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; gorączka o ciężkim przebiegu w populacji ogólnej.....	126
Tabela 71. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania ciężkiej niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	127
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ciężka niedokrwistość w populacji ogólnej.....	127
Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	128
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; AEs ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.....	128
Tabela 75. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	129
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.....	129

Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	130
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.....	130
Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	131
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.....	131
Tabela 81. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	132
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.....	132
Tabela 83. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania reakcji związanych z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	133
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; reakcje związane z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia w populacji ogólnej.	133
Tabela 85. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wtórnego nowotworu złośliwego, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	134
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; wtórny nowotwór złośliwy w populacji ogólnej.....	134
Tabela 87. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zespołu rozpadu guza, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	135
Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zespół rozpadu guza w populacji ogólnej.....	135
Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	136
Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; neutropenia w populacji ogólnej.	136
Tabela 91. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania bólu głowy, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	137
Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; ból głowy w populacji ogólnej.	137
Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	138

Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; biegunka w populacji ogólnej.	138
Tabela 95. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zakażenia górnych dróg oddechowych, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	139
Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zakażenie górnych dróg oddechowych w populacji ogólnej.....	139
Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia płuc, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	140
Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie płuc w populacji ogólnej.	140
Tabela 99. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania niedokrwistości, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	141
Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; niedokrwistość w populacji ogólnej.	141
Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania kaszlu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	142
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; kaszel w populacji ogólnej.....	142
Tabela 103. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania gorączki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	142
Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; gorączka w populacji ogólnej.	143
Tabela 105. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	143
Tabela 106. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; trombocytopenia w populacji ogólnej.....	144
Tabela 107. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia oskrzeli, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	144
Tabela 108. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie oskrzeli w populacji ogólnej.....	145
Tabela 109. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.....	145
Tabela 110. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; biegunka w populacji ogólnej.	146

Tabela 111. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania nudności, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna	146
Tabela 112. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; nudności w populacji ogólnej.	147
Tabela 113. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania reakcji związanych z wlewem, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	147
Tabela 114. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; reakcje związanych z wlewem w populacji ogólnej.	148
Tabela 115. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania wysypki, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	148
Tabela 116. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; wysypka w populacji ogólnej.	149
Tabela 117. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	149
Tabela 118. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zapalenie śluzówki nosa i gardła w populacji ogólnej.	150
Tabela 119. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zaparcia, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	150
Tabela 120. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; zaparcia w populacji ogólnej.	151
Tabela 121. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania AEs prowadzących do zgonu, chorzy na nawrotową/oporną CLL, populacja ogólna.	151
Tabela 122. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla porównania AKA vs VEN+R; AEs prowadzące do zgonu w populacji ogólnej.	152
Tabela 123. Charakterystyki wyjściowe pacjentów – przed i po dopasowaniu; AKA vs VEN+R; badania ASCEND vs MURANO (MAIC AstraZeneca 2020, MAIC PBAC 2020).	153
Tabela 124. Analizy MAIC – PFS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.	155
Tabela 125. Analizy MAIC – OS (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.	156
Tabela 126. Analiza MAIC – ORR (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020.	157
Tabela 127. Analiza MAIC – ocena bezpieczeństwa (przed i po dopasowaniu); AKA vs VEN+R; MAIC AstraZeneca 2020.	158

Tabela 128. Działania niepożądane* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n = 1040) (<i>ChPL Calquence 2023</i>)	161
Tabela 129. Działania niepożądane* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=223).....	163
Tabela 130. Charakterystyka metodyki badania <i>ASCEND</i>	189
Tabela 131. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ASCEND</i>	191
Tabela 132. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ASCEND</i> według skali ROB2.	193
Tabela 133. Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych podlegających rekrutacji do badania <i>ASCEND</i>	195
Tabela 134. Charakterystyki wyjściowe pacjentów; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	198
Tabela 135. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ASCEND</i>	201
Tabela 136. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawki w badaniu <i>ASCEND</i>	203
Tabela 137. Kolejnej terapii stosowanej po leczeniu w badaniu <i>ASCEND</i>	203
Tabela 138. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>ASCEND</i>	205
Tabela 139. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); AKA vs B+R oraz AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	207
Tabela 140. Ocena PFS przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> (publikacja <i>Ghia 2020</i>)... ..	210
Tabela 141. Ocena PFS przez badaczy, analiza w podgrupach; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i> (publikacja <i>Ghia 2022</i>).	213
Tabela 142. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	216
Tabela 143. Ocena odpowiedzi obiektywnej i innych rodzajów odpowiedzi – analiza IRC i lokalnych badaczy; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	218
Tabela 144. Ocena DOR; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	220
Tabela 145. Czas do wdrożenia leczenia CLL, którego nie obejmował protokół; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	221
Tabela 146. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ASCEND</i>	222
Tabela 147. Ocena częstości występowania transformacji Richtera; AKA vs IC; badanie <i>ASCEND</i>	222
Tabela 148. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	224
Tabela 149. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	226
Tabela 150. TEAEs prowadzące do redukcji dawki; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	227
Tabela 151. TEAEs prowadzące do opóźnienia dawki; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	227
Tabela 152. Poszczególne zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	228
Tabela 153. Ciężkie zdarzenia niepożądane; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	236
Tabela 154. Zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	239
Tabela 155. TEAEs związane z sercem; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	243
Tabela 156. TEAEs w postaci zakażeń ≥ 3 stopnia; AKA vs B+R; badanie <i>ASCEND</i>	246
Tabela 157. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2.	253

Tabela 158. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	255
Tabela 159. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	256
Tabela 160. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	256
Tabela 161. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	257
Tabela 162. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	257
Tabela 163. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	258
Tabela 164. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	258
Tabela 165. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	261
Tabela 166. Podsumowanie kryteriów odpowiedzi na leczenie według iwCLL 2008 (<i>Hallek 2018</i>).	266
Tabela 167 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	268
Tabela 168 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	269
Tabela 169 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ocena odpowiedzi na leczenie w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	271
Tabela 170 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>ELEVATE-RR</i>	273
Tabela 171 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ASCEND</i>	276
Tabela 172 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu <i>ASCEND</i>	277
Tabela 173 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>ASCEND</i>	279
Tabela 174 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu <i>ASCEND</i>	281
Tabela 175 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>ASCEND</i>	283

Tabela 176 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję dla porównania AKA vs B+R w badaniu <i>ASCEND</i>	285
Tabela 177 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>MURANO</i>	286
Tabela 178 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>MURANO</i>	288
Tabela 179 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>MURANO</i>	290
Tabela 180 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez niezależną komisję w badaniu <i>MURANO</i>	292
Tabela 181 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB2 dla punktu końcowego: ORR oceniana przez badaczy w badaniu <i>MURANO</i>	294
Tabela 182. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych <i>Chung 2023</i> i <i>Robak 2023</i> wg skali AMSTAR 2 (pełna ocena).....	296
Tabela 183. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	311
Tabela 184. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	311
Tabela 185. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	312
Tabela 186. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ELEVATE-RR</i>	313
Tabela 187. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ASCEND</i>	321
Tabela 188. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>MURANO</i>	335

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Calquence 2023** Analiza Problemu Decyzyjnego. Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną/nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Kraków 2023
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91
- Byrd 2021** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, O'Brien SM, Yenerel MN, Illés Á, Kay NE, Garcia-Marco JA, Mato AR, Seymour JF, Leprêtre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7500).
DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500
Dostępne online pod adresem:
<https://meetinglibrary.asco.org/record/201554/abstract>
- ChPL Calquence 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence® z dnia 14 czerwca 2023 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- Chung 2023** Chung C, Umoru G, Abboud K, Hobaugh E. Sequencing and combination of current small-molecule inhibitors for chronic lymphocytic leukemia: Where is the evidence?. *European Journal of Haematology* 2023
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2023** What are the risks associated with Calquence?
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- FDA 2023** Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.

- FDA 2023a** FDA Adverse Events Reporting System (FEARS) Public Dashboard
Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Ghia 2019** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IdR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Library*. Ghia P. 06/16/19; 273259; LB2606
- Ghia 2020** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2849-2861
- Ghia 2020a** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 8015)
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015
- Ghia 2020b** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8015-8015
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015
- Ghia 2022** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, Illés Á, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Usenko G, Wang MH, Yu T, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *Hemasphere* 2022; 6(12):e801
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134
- Hallek 2018** Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Hillmen 2021** Hillmen P, Byrd J, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Marco JG, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour J, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Yu T, Jurczak W. Efficacy and safety of acalabrutinib vs. ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(SUPPL 1):S54-S55
- Hillmen 2021a** Hillemn P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head to head trial of

acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Presentation during EHA2021. Abstract: S145

Dostępne online pod adresem:

<https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324553/peter.hillmen.first.results.of.a.head-to-head.trial.of.acalabrutinib.versus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dacalabrutinib>

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12
- Jurczak 2021** Jurczak W, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Šimkovič M, Kriachok I, Illes A, De La Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Wang MH, Yu T, Ghia P. Three-year follow-up of the ascend trial: Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):393
- Kater 2019** Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(4):269-277
- Kater 2020** Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(34):4042-4054
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94
- MAIC AstraZeneca 2020** AstraZeneca. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and tolerability outcomes with acalabrutinib versus selected comparators for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Study report 4 October 2019 (Updated 10 June 2020). Raport niepublikowany
- MAIC CADTH 2020** CADTH PCODR FINAL CLINICAL GUIDANCE REPORT. Clinical Report. ACALABRUTINIB (CALQUENCE). Indication: As monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Dostęp online pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnCGR_REDACT_EC_Post17Nov2020_final_v2.pdf. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- MAIC NICE 2020** Single Technology Appraisal. Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia [ID1613]. Committee Papers. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689>. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- MAIC NIHR 2020** Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia: A Single Technology Appraisal. Dostęp online pod adresem: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2035231>. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- MAIC PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2020 PBAC Meeting. Calquence® (Acalabrutinib) Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd. Dostęp online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.

- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Page 2021** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71
- PRAC 2021** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.06.2021 r.
- PRAC 2021a** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2023 r.
- PRAC 2022** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-july-2022>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2023 r.
- PRAC 2022a** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2023 r.
- PRAC 2022b** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-march-2022>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2023 r.
- PRAC 2022c** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.10.2022 r.
- PRAC 2023** Sprawozdania ze spotkań komisji PRAC
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-february-2023>
Data ostatniego dostępu: 16.05.2023 r.
- Robak 2022** Robak T, G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 2.1. Przewlekła białaczka limfocytowa W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022
- Robak 2023** Robak P, Robak T. Immunotherapy combinations for chronic lymphocytic leukemia: advantages and disadvantages. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23(1):21-35
- Seymour 2018** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England journal of medicine* 2018; 378(12):1107-1120

- Seymour 2022** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, Lamanna N, Robak T, de la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Mellink C, Chyla B, Panchal A, Lu T, Wu JQ, Jiang Y, Lefebure M, Boyer M, Kater AP. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood* 2022; 140(8):839-850
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/Calquence>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.
- Waweru 2020** Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1481-1495