

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Calquence[®] (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wersja 1.0
Kraków 2024

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]

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 13 maja 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	30
1 Cel opracowania.....	31
2 Metodyka	31
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	31
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	32
2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	32
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	35
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	36
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	37
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	37
2.2 Ocena bezpieczeństwa	37
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	38
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	38
2.5 Analiza statystyczna.....	38
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	40
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	63
5 Akalabrutynib vs obinutuzumab + chlorambucyl (komparator dodatkowy): badanie RCT ELEVATE-TN	67
5.1 Opis metodyki włączonych badań	67
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	76
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	76
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	81
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>ELEVATE-TN</i> z proponowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	84
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane	92
5.4 Skuteczność kliniczna	97
5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	98
5.4.1.1 PFS oceniane przez IRC.....	98

5.4.1.2	PFS oceniane przez badaczy.....	101
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	104
5.4.3	Odpowiedź na leczenie (ORR).....	106
5.4.3.1	ORR oceniana przez IRC.....	108
5.4.3.2	ORR oceniane przez badaczy.....	111
5.4.4	Minimalna choroba resztkowa (MRD).....	114
5.4.5	Trwała poprawa hematologiczna	115
5.4.6	Czas do następnego leczenia (TTNT).....	116
5.4.7	PROs.....	117
5.4.8	Q-TWiST	118
5.5	Bezpieczeństwo.....	121
5.5.1	AEs ogółem	121
5.5.2	Najczęstsze AEs	121
5.5.3	AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania	128
5.5.4	Ciężkie AEs	131
5.5.5	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	134
5.5.6	Zgony.....	135
5.5.7	AEs szczególnego zainteresowania klinicznego.....	137
6	Akalabrutynib w monoterapii – badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej ACE-CL-001	144
6.1	Opis metodyki włączonych badań	144
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	147
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	147
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	150
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	151
6.4	Skuteczność kliniczna.....	154
6.4.1	Przeżycie bez progresji (PFS).....	155
6.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	156
6.4.1	Przeżycie bez zdarzenia (EFS).....	157
6.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	158
6.4.2	Odpowiedź na leczenie (ORR)	159
6.4.3	Czas trwania odpowiedzi leczenie (DOR)	163
6.5	Bezpieczeństwo	164

6.5.1	Ogólne kategorie AEs	164
6.5.2	Najczęstsze AEs	165
6.5.3	Istotne klinicznie AEs.....	167
7	Akalabrutynib w monoterapii – badania obserwacyjne	171
7.1	Opis metodyki włączonych badań	171
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	177
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	177
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	179
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	181
7.4	Skuteczność praktyczna	182
7.4.1	Czas do kolejnego leczenia (TTNT)	184
7.4.2	Czas do zakończenia leczenia (TTD)	187
7.4.3	Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD)	188
7.4.4	Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>).....	189
8	Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC	194
8.1	Metodyka analizy.....	194
8.2	Skuteczność kliniczna.....	196
8.3	Bezpieczeństwo	196
9	Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie Buchera.....	198
9.1	Opis metodyki włączonych badań	198
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	203
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	203
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	207
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	209
9.4	Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego.....	210
9.5	Skuteczność kliniczna.....	215
9.5.1	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	215
9.5.2	Przeżycie całkowite	219
9.5.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	221
9.6	Bezpieczeństwo	222

9.6.1	Jakiegokolwiek AEs	222
9.6.2	Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia.....	223
9.6.3	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	224
9.6.4	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	225
10	Akalabrutynib vs ibrutynib + wenetoklaks – porównanie pośrednie Buchera	227
10.1	Opis metodyki włączonych badań	227
10.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	232
10.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	232
10.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	236
10.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	238
10.4	Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego	240
10.5	Skuteczność kliniczna	244
10.5.1	Przeżycie wolne od progresji choroby	244
10.5.2	Przeżycie całkowite	248
10.5.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	249
10.6	Bezpieczeństwo	250
10.6.1	Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia	250
10.6.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs).....	251
10.6.3	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	252
11	Akalabrutynib vs zanubrutynib – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC 254	
11.1	Metodyka analizy	254
11.2	Skuteczność kliniczna	256
11.3	Bezpieczeństwo	257
12	Podsumowanie wyników porównań pośrednich	259
13	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	261
14	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	264
15	Badania w toku	267
16	Wyniki	272
17	Dyskusja	294
18	Ograniczenia	301

19	Wnioski końcowe	307
20	Załączniki.....	308
20.1	Dodatkowe wyniki do badania <i>ELEVATE-TN</i>	308
20.1.1	PFS oceniane przez IRC – analiza w podgrupach.....	308
20.1.2	Zdarzenia sercowe – poszczególne sercowe AEs i ocena w ≥ 3 stopniu nasilenia	311
20.1.3	Poważne (<i>major</i>) krwotoki.....	314
20.1.4	Zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia.....	316
20.1	Dodatkowe wyniki porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI	319
20.1.1	PFS	319
20.1.1.1	Populacja ogólna.....	319
20.1.1.2	Pacjenci ze zmutowanym IGHV.....	320
20.1.1.3	Pacjenci bez mutacji i/lub delecji TP53	320
20.1.2	Przeżycie całkowite (OS)	321
20.2	Dodatkowe wyniki porównania pośredniego AKA vs IBR+WEN	323
20.2.1	PFS	323
20.2.2	Przeżycie całkowite (OS)	323
20.3	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	325
20.3.1	Badanie <i>ELEVATE-TN</i>	325
20.3.2	Badanie <i>CLL14</i>	334
20.3.3	Badanie <i>GLOW</i>	336
20.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	339
20.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	339
20.4.2	Skala Jadad.....	344
20.4.3	Skala NICE	344
20.4.4	Skala NOS.....	345
20.4.5	Skala AMSTAR 2	350
20.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	357
20.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	361
20.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 364	
20.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	367

20.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	368
20.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	371
20.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	373
20.11.1	ELEVATE-TN	373
20.11.2	ACE-CL-001	391
20.11.3	Jacobs 2024.....	403
20.11.4	Lu 2023	407
20.11.5	Roeker 2023.....	412
20.11.6	Badanie CLL14.....	415
20.11.7	Badanie GLOW	419
	Wkład autorów w opracowanie raportu	424
	Spis Tabel	425
	Spis Wykresów	432
	Piśmiennictwo	434

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</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
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</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>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), w związku z propozycją rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania pierwotne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż.
 - stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2
 - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)
 - brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej
 - bez udokumentowanej obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV (nowa populacja refundacyjna) – dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych, prowadzone w populacji ogólnej bez względu na obecność markerów genetycznych (nowa łączna populacja refundacyjna), poszukując następnie wyników w podgrupach; należy podkreślić, że obowiązujące obecnie szczegółowe ograniczające kryteria refundacyjne nie pochodzą z wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, w związku z czym nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla tak zdefiniowanej populacji
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - wenetoklaks + obinutuzumab (WEN + OBI)
 - ibrutynib + wenetoklaks (WEN + IBR)
 - zanabrutynib (ZAN) w monoterapii
 - obinutuzumab + chlorambucyl (OBI + CLB) [komparator dodatkowy]

- w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji
- **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):**
 - AKA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych
 - analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w formie doniesień konferencyjnych dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę
 - porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych

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

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

przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną, badań bez randomizacji i opracowań wtórnych.

Wyniki

Uwzględniono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową (*Alrawashdh 2021, Davids 2020, Molica 2023, Molica 2021, Rizzuto 2023*) oraz 1 parasolowy przegląd systematyczny (*umbrella review*) (*Marchetti 2022*) odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. W każdym z włączonych przeglądów przedstawiono informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa AKA w monoterapii stosowanym w pierwszej linii leczenia CLL oraz przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji (AKA) z odpowiednimi komparatorami (WEN+OBI, OBI+CHB i/lub IBR+WEN). We włączonych przeglądach systematycznych nie uwzględniono dodatkowych badań pierwotnych, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach własnego wyszukiwania systematycznego, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku wyszukiwania systematycznego do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w porównaniu z leczeniem skojarzonym obinutuzumabem + chlorambucylem – *ELEVATE-TN*. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio wnioskowaną terapię z pozostałymi poszukiwanymi komparatorami: wenetoklaksem + obinutuzumabem, wenetoklaksem + ibrutynibem oraz zanubrutynibem, w związku z czym konieczne było

uwzględnienie odpowiednich porównań pośrednich. Zidentyfikowano dwie analizy MAIC, przedstawiające dopasowane porównania: AKA vs WEN+OBI (na podstawie danych z badań RCT *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*) oraz AKA vs ZAN (na podstawie danych z badań RCT *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*). Ponadto, w oparciu o wyniki odnalezionych badań z randomizacją przeprowadzono porównania pośrednie (metodą Buchera) dla akalabrutynibu w porównaniu z WEN+OBI (wykorzystano badania *ELEVATE-TN* i *CLL14*) oraz dla akalabrutynibu w porównaniu z IBR+WEN (wykorzystano badania *ELEVATE-TN* i *GLOW*). Ze względu na różnice w grupach kontrolnych nie było możliwości wykonania jednowęzłowego porównania pośredniego z ZAN. Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono jedno badanie interwencyjne bez grupy kontrolnej (ACE-CL-001) oraz 3 retrospektywne badania obserwacyjne, przeprowadzone na podstawie rejestrów danych medycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL.

Akalabrutynib vs obinutuzumab+chlorambucyl: badanie RCT *ELEVATE-TN*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia – *ELEVATE-TN*, porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapią akalabrutynibem (AKA) oraz terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub w wieku > 18 i < 65 lat, u których dodatkowym kryterium było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej

skali CIRS, z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL, z ECOG 0-2. W ramach analizy opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (komparator dodatkowy).

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *ELEVATE-TN* były zbliżone w analizowanych grupach. Mediana wieku w grupie AKA wynosiła 70 lat, a w grupie kontrolnej – 71 lat. Delecja 17p występowała u 8,9% w grupie AKA i 9,0% pacjentów w grupie OBI+CHB, a mutacja genu *TP53* odpowiednio u 10,6% i 11,9% chorych. Występowanie jednej z wymienionych mutacji odnotowano łącznie u 12,8% chorych leczonych AKA oraz u 14,1% chorych otrzymujących OBI+CHB. Odsetek pacjentów z niezmutowanym statusem genów *IgHV* był równy 66,5% w grupie AKA i 65,5% w grupie kontrolnej, a delecja 11q występowała odpowiednio u 17,3% oraz 18,6% chorych. Co najmniej jedną z ocenianych cech wysokiego ryzyka genetycznego (delecja 17p, delecja 11q, mutacja genu *TP53* lub niezmutowany *IgHV*) odnotowano u 72% chorych leczonych AKA oraz u 73% pacjentów w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Pierwotną analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono przy medianie obserwacji równej 28,3 miesiąca (*Sharman 2020*). W ramach kolejnych analiz, przeprowadzono uaktualnioną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii w obserwacji cztero-, pięcio- i sześćoletniej, mediany okresu obserwacji były równe odpowiednio: 46,9 mies. (*Sharman 2022*), 58,2 mies. (doniesienie konferencyjne *Sharman 2022a*) i 74,5 mies. (doniesienie konferencyjne *Sharman 2023a*). Dodatkowe wyniki przedstawiono w publikacji *Sharman 2023*,

dokumencie *EPAR 2020* i w doniesieniach konferencyjnych: *Walker 2021*, *Gaitonde 2022*. W ocenie skuteczności uwzględniono 179 pacjentów włączonych do grupy AKA i 177 chorych z grupy OBI+CHB. Gdzie było to możliwe, wyróżniano wyniki dla podgrup pacjentów bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53* (87,2% w grupie AKA i 85,9% w grupie OBI+CHB) lub ze zmutowanym *IgHV* (33,5% w grupie AKA i 34,5% w grupie OBI+CHB) – nowa populacja refundacyjna.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS). Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu *ELEVATE-TN* było **PFS oceniane niezależnie przez IRC**. Jego ocenę prowadzono wyłącznie w ramach analizy pierwotnej – zaplanowanej w protokole analizy *interim*, którą przeprowadzono po upływie 24 miesięcy trwania badania (przy dacie odcięcia 08.02.2019 r. mediana obserwacji: 28,3 miesiąca). Do daty odcięcia danych zgon lub progresję choroby odnotowano u 26 pacjentów leczonych AKA oraz u 93 pacjentów otrzymujących OBI+CHB. Mediana PFS w grupie chorych leczonych AKA w monoterapii nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB była równa 22,6 miesiąca. Zaobserwowane wyniki świadczyły o istotnym statystycznie, 80% mniejszym ryzyku wystąpienia progresji lub zgonu w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30), $p < 0,0001$. W grupie AKA, oszacowane 6-miesięczne PFS wynosiło 95,9%, 24-miesięczne PFS – 87%, 36-miesięczne PFS – 63,9%, wśród pacjentów leczonych OBI+CHB było to odpowiednio: 97,0%, 47%, 31,3%.

Wśród 156 chorych otrzymujących AKA, u których nie występowała delekcja 17p ani mutacja *TP53* odnotowano 20 zdarzeń (zgon lub progresja choroby), a w odpowiadającej im podgrupie 152 chorych leczonych OBI+CHB – 77 zdarzeń. W **podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53***,

podobnie jak w populacji ogólnej badania, odnotowano istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do komparatora w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, HR = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,31). Zbliżone wyniki zaobserwowano także w analizie podgrup chorych bez delekcji 17 oraz bez mutacji *TP53*. W **mniejszej podgrupie chorych ze zmutowanym *IgHV*** zgon lub progresja choroby wystąpiła u 10 z 58 pacjentów w grupie AKA oraz u 14 z 59 pacjentów w grupie OBI+CHB. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego, choć wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,69 (95% CI: 0,31; 1,56).

W analizie **PFS ocenianej przez badaczy** dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie AKA nie została osiągnięta, a mediana PFS w grupie OBI+CHB była równa 27,8 miesiąca, skuteczność AKA w zakresie zapobiegania progresji choroby była istotnie wyższa w porównaniu do OBI+CHB (HR = 0,24 [95% CI: 0,17; 0,32], $p < 0,001$) dla najdłuższego okresu obserwacji). Obserwowano długotrwałe utrzymywanie się skuteczności AKA (prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji lub zgonu po 48 miesiącach wynosiło 77,9%, po 60 miesiącach – 72% oraz po 72 miesiącach – 62%, w grupie OBI+CHB było to odpowiednio: 25,1%, 21% i 17%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 46,9 mies., w **podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*** odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,19 (0,13; 0,29), $p < 0,0001$ (mediana PFS: AKA vs OBI+CHB, mediany nie osiągnięto vs 28,0 mies.). W **podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV*** nie zaobserwowano znamienych

różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby, chociaż wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,52 (95% CI: 0,24; 1,13), p = 0,551.

Przeżycie całkowite. W całym analizowanym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, HR = 0,89 (95% CI: 0,58; 1,35), p = 0,5868 (dla najdłuższego okresu obserwacji). Przeżycie całkowite po 24 mies. było równe 95%, po 48 mies. – 87,6%, po 60 mies. – 84%, a po 72-mies. – 76%. W grupie kontrolnej (OBI+CHB) było to odpowiednio: 92%, 88%, 82% oraz 75%. Z uwagi na możliwy zakłócający wpływ *cross-over* dopuszczonego w badaniu po progresji choroby na analizę OS (w najdłuższym okresie obserwacji 79 pacjentów [44,6%] z grupy OBI+CHB przeszło na monoterapię AKA), autorzy doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* przeprowadzili dodatkową analizę OS, w której porównywano AKA (odpowiednia grupa chorych z badania *ELEVATE-TN*) vs OBI+CHB (kohorta pacjentów leczonych OBI+CHB z badania *CLL11*). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas monoterapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną zarówno przy wykorzystaniu danych z krótszego (28 mies.), jak i dłuższego (47 mies.) okresu obserwacji, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,99), p < 0,05 oraz HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70), p < 0,001.

Odpowiedź na leczenie (ORR). Przy medianie obserwacji 28,3 mies. **ORR ocenianą przez IRC** odnotowano u wyższego odsetka pacjentów w grupie AKA względem grupy OBI+CHB,

odpowiednio 86% vs 79%, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (RB = 1,09 [95% CI: 0,99; 1,20], p = 0,0898). Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u jednego pacjenta w grupie AKA i u 8 pacjentów w grupie OBI+CHB. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA niż w OBI+CHB, RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,98), p = 0,0476. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową wynosił 84% w grupie AKA i 72% w grupie OBI+CHB, prawdopodobieństwo osiągnięcia PR było istotnie wyższe w grupie chorych leczonych akalabrutynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,16 (95% CI: 1,04; 1,30), p = 0,0097.

W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* odpowiedź na leczenie odnotowano u 75,9% chorych w grupie AKA oraz 81,4% chorych w grupie OBI+CHB, co wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,13), p = 0,4701. Z kolei, wśród **chorych bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53***, odsetki ORR były równe 85,9% w grupie AKA oraz 82,2% w grupie OBI+CHB, a porównanie AKA vs OBI+CHB wskazywało na brak znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie, RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,15), p = 0,3812.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. **odpowiedź na leczenie w ocenie badacza** obserwowano u 89% chorych leczonych AKA oraz u 82% chorych w grupie OBI+CHB. W analizach prowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji odsetki chorych utrzymywały się na zbliżonym poziomie (90% w grupie AKA vs 83% w grupie OBI+CHB dla najdłuższego okresu obserwacji). W obliczeniach własnych różnica ta nie osiągnęła istotności

statystycznej, $RB = 1,08$ (95% CI: 1,00; 1,18), $p = 0,0586$. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHB ($p = 0,0499$) (analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochran-Mantela-Haenszela, z dopasowaniem względem statusu delecji 17p). Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR+CRi) wynosił 19,0% ($n = 34$) w grupie AKA oraz 14% w grupie OBI+CHB dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 74,5 mies.). W obliczeniach własnych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, $RB = 1,34$ (95% CI: 0,84; 2,16). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB ($p \leq 0,0499$). Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne były dane dotyczące odpowiedzi częściowej na leczenie (PR, nPR lub PRL) wynosił 58,2 mies., odsetki pacjentów z odpowiedzią częściową były równe 77,7% w grupie AKA oraz 69,5% w grupie OBI+CHB, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, $RB = 1,12$ (95% CI: 0,99; 1,27), $p = 0,0824$.

Minimalna choroba resztkowa. W analizie pierwotnej, wśród 14 pacjentów w grupie AKA oraz u 23 pacjentów w grupie OBI+CHB chorych, u których odnotowano CR/CRi w analizie pierwotnej, eradykację MRD zaobserwowano u jednej osoby w grupie AKA oraz u 14 osób w grupie kontrolnej, prawdopodobieństwo eradykacji MRD w krwi obwodowej lub szpiku kostnym było istotnie mniejsze w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, $RB = 0,12$ (95% CI: 0,02; 0,80), $p = 0,0285$. W analizach prowadzonych dla dłuższych okresów obserwacji odnotowano zwiększenie liczby pacjentów leczonych AKA osiągających CR/CRi do 34 pacjentów oraz wzrost odsetka pacjentów z uMRD do 9% (w najdłuższym okresie obserwacji). Nie

odnotowano znamienne statystycznie różnic w odsetku chorych z uMRD pomiędzy AKA i OBI+CHB; $RB = 1,06$ (95% CI: 0,19; 5,86), $p = 0,9478$ (mediana obserwacji 74,5 mies.).

Trwała poprawa hematologiczna. Utrzymującą się poprawę liczby płytek krwi zaobserwowano u 88% leczonych AKA z wyjściową trombocytopenią, w grupie OBI+CHB ten odsetek był równy 50%, prawdopodobieństwo uzyskania trwałej poprawy w zakresie liczby płytek krwi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej, $RB = 1,76$ [95% CI: 1,24; 2,50], $p = 0,0016$. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami AKA vs OBI+CHB w zakresie utrzymującej się poprawy stężenia hemoglobiny ($RB = 1,31$ [95% CI: 0,98; 1,76], $p = 0,0677$) ani poprawy liczby neutrofilów ($RB = 1,80$ [95% CI: 0,79; 4,11], $p = 0,1633$).

Czas do następnego leczenia (TTNT). Wdrożenia kolejnej linii leczenia CLL wymagało 11 (6%) pacjentów z grupy AKA oraz 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup, jednak zaobserwowano, że AKA powoduje istotne opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnego leczenia CLL w porównaniu do terapii OBI+CHB; $HR = 0,24$ (95% CI: 0,15; 0,40), $p < 0,0001$.

PROs. W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punkcja GFS ≤ 34). Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło

wyjściowo 449 chorych (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 141), a GHS 450 pacjentów (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 142). W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) i w przypadku kwestionariusza GFS wyniosła 2,76 (n = 136) w AKA oraz 1,26 (n = 121) w OBI+CHB, a w przypadku GHS odpowiednio: 5,35 (n = 137) oraz 2,53 (n = 122). Poprawa utrzymała się do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 (n = 81) oraz 3,86 (n = 38) dla GFS i 7,01 (n = 82) oraz 2,41 (n = 38) dla GHS. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem. Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca, p = 0,0376.

Q-TWiST. Analiza Q-TWiST jest alternatywą dla QALY metodą oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii przeciwnowotworowych, która uwzględnia następujące parametry: czas z toksycznością (TOX), czas bez objawów i bez toksyczności (TWiST) oraz czas od nawrotu choroby do zgonu, zakończenia obserwacji lub daty odcięcia danych (REL), na podstawie których obliczono końcowy wynik analizy – czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST). W analizie głównej nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie czasu występowania toksyczności (TOX), MD = -0,15 (95% CI: -1,48, 1,15) mies., p = 0,8245. Odnotowano istotnie dłuższy średni czas bez toksyczności oraz objawów choroby w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, MD = 13,42 (95% CI: 10,49, 16,34) mies., p < 0,0001. Z kolei, czas przeżycia po nawrocie choroby (REL) był istotnie krótszy podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB: MD = -12,22 (95% CI:

-14,68, -9,74) mies., p < 0,0001. Końcowy wynik analizy, tj. czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) w grupie pacjentów leczonych AKA był znamienne dłuższy w porównaniu do OBI+CHB, MD = 7,23 (95% CI: 5,14, 9,29) mies., p < 0,0001 (w analizie głównej).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, liczebność grup była równa 179 pacjentów w grupie AKA i 169 pacjentów w grupie OBI+CHB. Analizy przeprowadzono dla czterech okresów obserwacji, przy medianie obserwacji równej 28,3 mies., 46,9 mies., 58,2 mies. i 74,5 mies.

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

W analizie oceniającej **najczęstsze AEs**, przeprowadzonej przy medianie obserwacji 28,3 mies. odnotowano istotnie częstsze występowanie następujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91], p < 0,0001), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31], p = 0,0069), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], p = 0,0016), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05], p = 0,0020), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68], p = 0,0124), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01], p = 0,0077), zakażenie układu moczowego (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67], p = 0,0167) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI:

1,37; 6,36], $p = 0,0058$). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 58,2 mies.) znamienne częstsze występowanie zdarzeń w grupie AKA vs OBI+CHB utrzymywało się dla biegunki, bólu głowy i bólu stawów, odpowiednio: $RR = 1,99$ (95% CI: 1,42; 2,79), $p < 0,0001$, $RR = 3,30$ (95% CI: 2,11; 5,18), $p < 0,0001$, $RR = 4,44$ (95% CI: 2,32; 8,49), $p < 0,0001$. Z kolei, znamienne rzadziej podczas monoterapii AKA w porównaniu do OBI+CHB odnotowano neutropenię ($RR = 0,24$ [95% CI: 0,15; 0,37], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem ($RR = 0,01$ [95% CI: 0,00; 0,11], $p = 0,0005$; z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), gorączkę ($RR = 0,32$ [95% CI: 0,17; 0,60], $p = 0,0004$) oraz małopłytkowość ($RR = 0,51$ [95% CI: 0,27; 0,97], $p = 0,0404$). Podobnie, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. ryzyko występowania neutropenii i reakcji związanych z wlewem było istotnie niższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio $RR = 0,27$ (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,0001$ i $RR = 0,01$ (95% CI: 0,00; 0,10), $p < 0,0001$.

W ocenie ryzyka występowania **najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia** w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wszystkie istotne statystycznie różnice odnotowano na korzyść AKA. Znamienne rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (mediana obserwacji 28,3 mies.: $RR = 0,23$ [95% CI: 0,14; 0,37], $p < 0,0001$, mediana obserwacji 58,2 mies.: $RR = 0,27$ [95% CI: 0,17; 0,42], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem (mediana obserwacji 28,3 mies.: $RR = 0,05$ [95% CI: 0,00; 0,85], $p = 0,0380$; mediana 58,2 mies. $RR = 0,04$ [95% CI: 0,00; 0,76], $p = 0,031$; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji

związanych z wlewem) oraz małopłytkowość (mediana obserwacji 28,3 mies.: $RR = 0,24$ [95% CI: 0,09; 0,61], $p = 0,0031$).

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

Odsetek pacjentów leczonych schematem OBI+CHB, którzy zakończyli terapię z powodu AEs wynosił 16% w grupie AKA i 14% w grupie OBI+CHB (przy medianie obserwacji 58,2 mies.). Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (AKA: 58,0 mies. vs OBI+CHB: 5,6 mies.), w przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ryzyku występowania **AEs prowadzących do zakończenia terapii**, $RR = 1,10$ (95% CI: 0,68; 1,79), $p = 0,6933$. W dłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) odsetek pacjentów z grupy AKA, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs wynosił 18% (nie podano danych dla grupy kontrolnej).

Wśród predefiniowanych **AEs szczególnego zainteresowania klinicznego (bez względu na stopień nasilenia)** najczęściej występowały zakażenia, przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. oceniane zdarzenia bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 75,4% pacjentów

leczonych AKA oraz u 44,4% w grupie OBI+CHB, co wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka występowania w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,70 (95% CI: 1,41; 2,05), $p < 0,0001$. U pacjentów leczonych AKA odnotowano także istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących AEs przy porównaniu z OBI+CHB: krwawień (RR = 3,68 [95% CI: 2,36; 5,74], $p < 0,0001$), zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych (migotanie przedsionków (8,9% vs 3,6%, RR = 12,27 [95% CI: 1,62; 92,81], $p = 0,0151$), nadciśnienie tętnicze (7,3% vs 0,6% RR = 2,52 [95% CI: 1,01; 6,28], $p = 0,0478$), wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], $p = 0,0016$). Poważne krwawienia (*major bleeding*) definiowane jako zdarzenie ciężkie (*serious*) lub w ≥ 3 stopniu nasilenia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia odnotowano u niższego odsetka chorych – AKA vs OBI+CHB, odpowiednio: 4,5% vs 1,2%, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 3,78 (95% CI: 0,81; 17,53), $p = 0,0898$. Podczas terapii AKA znamienne rzadziej obserwowano zespół rozpadu guza – RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,51), $p = 0,00148$, NNT = 12 (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.). W najdłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) u chorych leczonych AKA odnotowano wyniki podobne do poprzednich analiz, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania poszczególnych klinicznie istotnych AEs bez względu na stopień nasilenia.

W większości przypadków **klinicznie istotnych AEs ≥ 3 stopnia nasilenia** nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. w grupach AKA vs OBI+CHB odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z następującymi AEs ≥ 3 stopnia: migotanie

przedsionków (1,1% vs 0,0%), krwawienia (3,4% vs 0,0%), nadciśnienie tętnicze (3,9% vs 3,0%), wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (3,9% vs 1,8%). Podczas terapii AKA znamienne częściej występowały zdarzenia kardiologiczne i zakażenia, odpowiednio RR = 5,66 (95% CI: 1,70; 18,88), $p = 0,0048$ i RR = 2,36 (95% CI: 1,32; 4,23), $p = 0,0039$. Ponadto, w grupie pacjentów leczonych AKA obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania zespołu rozpadu guza w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,58), $p = 0,0196$ (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.).

Akalabrutynib w monoterapii - badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej ACE-CL-001

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, interwencyjne badanie kliniczne 1/2 fazy, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu – badanie ACE-CL-001. Do analizowanej kohorty włączano dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL/SLL, z chorobą aktywną, wymagającą rozpoczęcia terapii, którzy nie wyrażali zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikowali się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących, wg oceny badacza, z ECOG 0-2. Do próby kwalifikowano pacjentów bez względu na obecność mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Jednak część analiz przeprowadzono w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu wybranych mutacji genetycznych, w tym delekcji 17p i/lub mutacji *TP53* (obecne vs nieobecne) oraz statusu mutacji *IgHV* (niezmutowany vs zmutowany).

W analizowanej kohorcie mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 64 lata, blisko połowa chorych (46%) była w wieku ≤ 65 lat. U większości pacjentów (66%) stan sprawności

oceniono na 1 wg skali ECOG, pozostali chorzy (34%) mieli stan sprawności równy 0 wg skali ECOG. Występowanie delecji 17p odnotowano u 10% pacjentów (9/91), delecji 11q – u 21% (19/91), a mutacji *TP53* – u 14% chorych (9/65). Kariotyp złożony występował u 18% pacjentów (12//66), a niezmutowany *IgHV* – u 62% (57/92).

Skuteczność kliniczna

W publikacji *Byrd 2021* przedstawiono wyniki analizy skuteczności AKA przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, a w doniesieniu konferencyjnym *Byrd 2022* – wyniki końcowej analizy, prezentującej wyniki z blisko o dwa lata dłuższego okresu obserwacji (mediana: 73,7 mies.). Populację uwzględnioną w analizie skuteczności stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (N = 99).

Przeżycie bez progresji (PFS). W krótszym okresie obserwacji mediana przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta, a 48-miesięczne PFS oszacowano na 95,7%. W kolejnym okresie obserwacji wyniki były podobne – mediana PFS nie została osiągnięta, a 72-miesięczne PFS było równe 87%.

W krótszym okresie obserwacji mediana PFS w **podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*** nie została osiągnięta, a 48 miesięczny PFS oszacowano na 98,2%.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies. w **podgrupie pacjentów bez delecji 17p** mediany PFS nie osiągnięto, a odsetek chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. oszacowano na 90%. Podobne wyniki obserwowano w pozostałych podgrupach charakteryzujących się stosunkowo

korzystnym rokowaniem – zarówno wśród **chorych ze zmutowanym *IgHV***, jak i u chorych z kariotypem innym niż złożony, mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane odsetki chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. były równe odpowiednio 91% oraz 90%.

Przeżycie bez zdarzenia (EFS). W ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc* oceniano czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. mediana EFS nie została osiągnięta, a 48 miesięczne EFS oszacowano na 89,8%. W analizie przeprowadzonej dla dłuższego okresu obserwacji 72 miesięczne EFS oszacowano na 78%. Zakończenie leczenia z powodu AEs odnotowano u 10 pacjentów (10%), progresję choroby – u 9 (9%), a rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego – u 3 chorych (3%).

Przy medianie obserwacji równej 53 miesiące w **podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*** mediana EFS nie została osiągnięta, a 48 miesięczne EFS oszacowano na 92,8%.

Odpowiedź na leczenie (ORR). Przy medianie obserwacji równej 53 miesięcy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie był równy 97% (96/99). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.) ORR utrzymywał się na takim samym poziomie, w tym u 9% chorych (n = 9) uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 88% (n = 87) – odpowiedź częściową. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*) była równa 3,7 miesiąca 7 (95% CI: 1,7; 22,1).

Trwała poprawa hematologiczna. Przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, wśród 38 pacjentów, u których wyjściowo występowała niedokrwistość, powrót stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych zaobserwowano u 97% chorych (n = 37), a mediana czasu do poprawy była równa 85 dni. W ocenie pozostałych cyto-penii, u wszystkich pacjentów z wyjściową neutropenią oraz u 27 z 29 (93%) pacjentów z wyjściową trombocytopenią obserwowano powrót ocenianego parametru do wartości prawidłowych, mediana czasu do poprawy wynosiła 9 dni w ocenie neutropenii oraz 22 dni w ocenie trombocytopenii.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Zarówno w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, jak i w analizie obejmującej blisko o dwa lata dłuższy okres obserwacji (mediana 73,7 mies.), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. 48 miesięczne prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi na leczenie oszacowano na 97% (95% CI: 90; 99), a 66 miesięczne – 89% (95% CI: 80; 94).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa AKA przeprowadzono dla dwóch okresów obserwacji, przy medianach obserwacji wynoszących 53 mies. oraz 73,7 mies. Populację uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę akalabrutynibu (N = 99).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. co najmniej jedno **ciężkie (serious) zdarzenie niepożądane** odnotowano u 38% pacjentów. Najczęściej obserwowano występowanie zapalenia płuc (n = 4) i sepsy (n = 3), a także zapalenia trzustki (n=2), raka gruczołu krokowego (n=2), gorączki (n=2),

zapalenia zatok (n=2) oraz zakażenia dróg moczowych (n=2). Przy medianie obserwacji wynoszącej 53 mies. **zakończenie leczenia z powodu AEs** odnotowano u 6 pacjentów (6,1%), przy obserwacji dłuższej o blisko dwa lata (mediana 73,7 mies.) – u 11 chorych (11,1%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies., do **najczęstszych AEs** należały: biegunka (51%), ból głowy (45%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44%), ból stawów (42%) i stłuczenia (42%). U ocenianych pacjentów dość często występowały także wzrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze, objawy z górnych dróg oddechowych, upadki i zmęczenie. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie nasilenie (1 albo 2 stopień). Odsetki pacjentów, u których obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia były stosunkowo niskie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (10%), biegunki (5%) oraz bólu głowy (5%). Podobne wyniki obserwowano w dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.), do najczęstszych AEs (bez względu na stopień nasilenia) należały: ból stawów (56%), biegunka (54%), stłuczenia (51%), zakażenia górnych dróg oddechowych (49%) i ból głowy (48%). Odsetki pacjentów, u których występowały AEs 3 stopnia utrzymywały się na stosunkowo niskim poziomie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (12%), zapalenia płuc (8%), neutropenii (8%), biegunki (6%) oraz omdleń (6%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, wśród **istotnych klinicznie AEs** najczęściej obserwowano występowanie zakażeń (84%). Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych

oraz zapalenia zatok przynosowych (odpowiednio 44% oraz 21%). U ocenianych pacjentów stosunkowo często występowały krwawienia (65%), jednak odsetek chorych, u których obserwowano występowanie krwawień ≥ 3 stopnia nasilenia był znacznie niższy (3%), a poważne krwotoki (*major bleeding*) odnotowano u 4 chorych (były to przypadki krwotoku do siatkówki, krwiomoczu, pourazowego krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Występowanie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowano u 20% pacjentów leczonych AKA, w tym migotanie przedsionków wystąpiło u 5% chorych. Nie odnotowano żadnych przypadków tachyarytmii komorowych. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u 22% chorych, u większości chorych występowało nadciśnienie łagodne. Występowanie AEs ≥ 3 stopnia odnotowano u 11% chorych. Wtórne pierwotne nowotwory złośliwe wystąpiły u 26 pacjentów (26%), po wyłączeniu z oceny nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry – u 11 pacjentów. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies., w której uwzględniono dane z obserwacji wydłużonej o prawie dwa lata, zaobserwowano podobne wyniki. Najczęstszym AEs szczególnego zainteresowania klinicznego były zakażenia (87%), w tym zdarzenia ≥ 3 stopnia odnotowano u 19% pacjentów. Występowanie krwawień stwierdzono u 74% chorych, jednak, podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji, odsetek pacjentów ze zdarzeniem ≥ 3 stopnia był zdecydowanie niższy (7%). Z kolei, nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków (bez względu na stopień nasilenia) występowało odpowiednio u 22% oraz 5% chorych (dla zdarzeń ≥ 3 stopnia było to odpowiednio 11% oraz 3%).

Akalabrutynib w monoterapii - badania obserwacyjne

Do analizy włączono 3 badania obserwacyjne, pozwalające na ocenę skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Jacobs 2024*, *Lu 2023* oraz *Roeker 2023*. Wszystkie miały charakter retrospektywny, zostały przeprowadzone w oparciu o dane zaczerpnięte z rejestrów danych medycznych gromadzących informacje na temat pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Do każdego z badań włączano pacjentów, którzy stosowali AKA lub IBR w leczeniu CLL/SLL, następnie chorych analizowano w dwóch odrębnych kohortach, a głównym założeniem wymienionych badań było przeprowadzenie porównania AKA z IBR w zakresie ocenianego punktu końcowego. W związku z faktem, że IBR nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie, w analizie własnej opisywano wyłącznie kohorty leczonych AKA i nie ekstrahowano danych dotyczących kohort, do których włączono chorych leczonych IBR ani wyników porównań AKA vs IBR przeprowadzonych przez autorów wymienionych badań. Ostatecznie, w niniejszej analizie uwzględniono następujące populacje pacjentów: 373 chorych włączonych do kohorty AKA, analizowanych w badaniu *Jacobs 2024*, 140 pacjentów włączonych do kohorty AKA w badaniu *Lu 2023* oraz 67 chorych stosujących AKA w pierwszej linii leczenia CLL, którzy stanowili podgrupę wyróżnioną w obrębie kohorty obejmującej pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii terapii, z badania *Roeker 2023*.

Skuteczność praktyczna

Czas do kolejnego leczenia (TTNT). TTNT stanowił punkt końcowy oceniany w badaniu *Jacobs 2024*, liczebność populacji uwzględnionej w analizie wyniosła 373 pacjentów leczonych AKA. W analizowanym okresie obserwacji (mediana: 11,9 mies.) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego odnotowano u 7,5% pacjentów (n = 28), lekiem najczęściej stosowanym przez pacjentów w drugiej linii leczenia CLL był wenetoklaks. Wśród 28 chorych rozpoczynających kolejną terapię CLL, mediana TTNT była równa 4,6 mies. (średnia: 6,2 mies.). Z kolei, w analizie uwzględniającej wszystkich ocenianych pacjentów (n = 373), przeprowadzonej przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, mediany TTNT nie osiągnięto. Wg przeprowadzonych oszacowań prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. bez rozpoczęcia kolejnej linii leczenia) po 3 miesiącach było równe 97,1% i utrzymywało się na wysokim poziomie również dla dłuższych okresów obserwacji; po 12 miesiącach wynosiło 91,2%, a po 24 miesiącach – 88,3%.

Czas do zakończenia leczenia (TTD). TTD był głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Roeker 2023*. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.) 13,4% pacjentów (n = 9) z analizowanej podgrupy (chorzy leczeni AKA w pierwszej linii terapii CLL, N = 67) zakończyło leczenie AKA, mediana czasu do zakończenia leczenia (TTD) nie została osiągnięta.

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD). W analizowanej podgrupie z badania *Roeker 2023*, do której włączano chorych leczonych AKA w pierwszej linii leczenia CLL (N = 67) jednym z ocenianych punktów końcowych był TTNTD. W analizowanym okresie obserwacji

(mediana obserwacji: 6,6 mies.), wśród ocenianych pacjentów (N = 67) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon odnotowano u 9 chorych (13,4%). W przeprowadzonej analizie mediana TTNTD nie została osiągnięta (średnia TTNTD była równa 15,1 mies.).

Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z VEN+OBI. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano analizę MAIC (opisaną w publikacji *Dauids 2021* oraz doniesieniu konferencyjnym *Dauids 2021a*), w której porównano akalabrutynib ze schematami opartymi między innymi na wenetoklaksie w leczeniu I linii pacjentów z CLL, co pozwoliło na porównanie schematów AKA vs WEN+OBI. W analizie wykorzystywano indywidualne dane pacjentów uczestniczących w badaniu *ELEVATE-TN*, dopasowując kohortę tego badania w sposób pozwalający uzyskać zbliżone wartości wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów do tych raportowanych w publikacjach odnośnie badania *CLL14*. Charakterystyki wyjściowe uwzględniane w analizie zostały wyselekcjonowane na podstawie wstępnego oszacowania możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi, i ostatecznie w analizie uwzględniano następujące charakterystyki: wiek, płeć, rozległą chorobę (zmiany ≥ 5 cm), obecność delecji del(17p) lub del(11p), mutacje genu TP53, stopień sprawności wg ECOG, wyjściową zawartość beta-2 mikroglobulin ($>3,5$ mg/l), stopień zaawansowania nowotworu według wskaźników Rai lub Bineta, złożony kariotyp, status mutacji IGHV, klirens kreatyniny, oraz wynik oceny skali CIRS (z ang. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*).

Po ustaleniu wag pozwalających na dopasowanie charakterystyk wyjściowych ocenianych populacji, zostały one wykorzystane w procesie obliczenia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu (ocena PFS), ryzyku zgonu (ocena OS – jedynie w doniesieniu *Dauids 2021a*) oraz ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (ocena bezpieczeństwa – ograniczono ocenę do wybranych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu nasilenia 3 lub 4, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych [SAEs]).

Skuteczność kliniczna

Zarówno w krótszym (mediana około 28 miesięcy), jak i w dłuższym okresie obserwacji (mediana obserwacji 40-47 miesięcy), analizy MAIC wskazywały na podobne ryzyko **progresji choroby lub zgonu (PFS)** w danym czasie wśród pacjentów otrzymujących oceniane interwencje (AKA vs WEN+OBI): HR = 1,24 (95% CI: 0,57; 2,70), p = 0,59 w analizie z krótszym okresem obserwacji oraz HR = 0,96 (95% CI: 0,56; 1,65), p = 0,883 w analizie z dłuższym okresem obserwacji. Podobnie, nie obserwowano różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)** w dłuższym okresie obserwacji obu badań: HR = 0,99 (95% CI: 0,51; 1,91), p = 0,974.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano różnicy w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianymi grupami: RD = -9,5 (95% CI: -21,1; 2,1) punktów procentowych, p = 0,11, ale w przypadku AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4, częstość ich występowania była istotnie mniejsza wśród pacjentów otrzymujących akalabrutynib: RD = -23,7 (95% CI: -34,4; -13,0), p < 0,001. W ocenie poszczególnych zdarzeń

niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4, w większości przypadków obserwowano istotnie mniejszą częstość ich występowania w grupie akalabrutynibu, w porównaniu do grupy WEN+OBI – wyjątek stanowiły zdarzenia pojawienia się gorączki neutropenicznej, niedokrwistości, oraz zapalenia płuc, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (choć kierunek efektu wskazywał na mniejszą częstość zdarzeń po stronie akalabrutynibu).

W doniesieniu konferencyjnym *Dauids 2021a*, prezentującym wyniki analizy MAIC dla porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem z dłuższego okresu obserwacji podano, że w porównaniu z WEN+OBI terapia akalabrutynibem skutkowała istotnym zmniejszeniem częstości występowania gorączki neutropenicznej, leukopenii, neutropenia, trombocytopenii, nieczerniakowego złośliwego nowotworu skóry oraz innych wtórnych nowotworów.

Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie Buchera

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z WEN+OBI do oceny włączono opisaną powyżej analizę MAIC, dodatkowo wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera, w uwzględniono dane z dwóch badań: *ELEVATE-TN* (dane po stronie akalabrutynibu) oraz *CLL14* (dane po stronie wenetoklaksu). Badania te uwzględniały wspólny komparator, którym w tym przypadku było skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (OBI+CHB). Oba uwzględnione badania kliniczne były próbami z randomizacją i były prowadzone bez zaślepienia, w wielu ośrodkach.

Ogółem, do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci, według kryteriów iwCLL. Badania uwzględniały dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia, takie jak wynik wiek ≥ 65 lat (*ELEVATE-TN*) lub CIRS >6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min (ogółem w *CLL14* lub u pacjentów <65 rż w *ELEVATE-TN*). W badaniu *ELEVATE-TN* zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów – tego kryterium nie zastosowano w badaniu *CLL14* i mogli uczestniczyć w nim chorzy z gorszym stopniem sprawności, w praktyce jednak brak tego kryterium nie miał znaczenia, gdyż w badaniu *CLL14* uwzględniono tylko jedną osobę ze stopniem sprawności >2 punktów (w grupie wenetoklaksu z obinutuzumabem).

Pacjenci uczestniczący w obu badaniach byli ogólnie w podobnym wieku (mediana wyniosła około 71 lat), ale w badaniu *CLL14* udział chorych w wieku 75 lat lub więcej był nieco wyższy w porównaniu do próby *ELEVATE-TN* – w szczególności, w grupie OBI+CHB (grupa stanowiąca odniesienie w porównaniu pośrednim) badania *CLL14* odsetek pacjentów w wieku 75 lat lub więcej wynosił 36,1%, w porównaniu do 29,4% w badaniu *ELEVATE-TN*. W badaniu *CLL14* obserwowano również wyższy odsetek mężczyzn (66% vs 40% w grupach kontrolnych obu badań) w porównaniu z próbą *ELEVATE-TN*, w której uwzględniono więcej kobiet. Z kolei, w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono nieco więcej pacjentów w stopniu sprawności ECOG 0 lub 1 – w grupie OBI+CHB tego badania odsetek takich chorych wynosił 94%, podczas gdy w grupie kontrolnej badania *CLL14* odsetek ten wynosił 88%.

Oceniane badania różniły się czasem podania ocenianych interwencji – w próbie *ELEVATE-TN*

akalabrutynib stosowano bez ustalonego czasu leczenia – lek podawano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu *CLL14* oceniano z kolei skuteczność terapii wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem, które podawano w ustalonej z góry liczbie cykli 12 – natomiast obinutuzumab stosowano dożylnie przez 6 cykli. W obu badaniach, grupę kontrolną stanowiła terapia obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem (OBI+CHB) stosowanych przez różną liczbę cykli – 6 w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 12 w badaniu *CLL14*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W analizie prowadzonej w populacji ogólnej, w momencie analizy PFS dla głównej analizy (w obu badaniach po okresie obserwacji około 28 miesięcy), porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych interwencji (AKA vs WEN+OBI): HR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,10). W ocenie badaczy różnice wskazywały natomiast na istotną korzyść akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną wenetoklaksu i obinutuzumabu: HR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,87). Podobnie, analizy przeprowadzone po około 6 latach obserwacji wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść akalabrutynibu: HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90).

Dane dla podgrupy pacjentów z mutacją IGHV w obu badaniach dotyczyły jedynie oceny badaczy. Wynik porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI (w okresie obserwacji około 28 miesięcy) wskazywał na podobny wpływ obu leków na przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów ze zmutowanymi IGHV: HR = 1,08 (95% CI: 0,34; 3,42). W dłuższym okresie obserwacji (około 6 lat) wyniki porównania pośredniego wciąż wskazywały na podobny efekt

akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem: HR = 1,27 (95% CI: 0,57; 2,82).

Wśród pacjentów bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, w ocenie badaczy wykonanej w ramach analizy głównej obu badań (mediana obserwacji około 28 miesięcy), nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w prowadzonym porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI: HR = 0,83 (95% CI: 0,38; 1,81). Z kolei, w dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji około 6 lat), wynik porównania pośredniego wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z WEN+OBI: HR = 0,62 (95% CI: 0,40; 0,96).

Przeżycie całkowite. Zarówno w krótszym okresie obserwacji, jak i po około 6 latach, mediana przeżycia całkowitego w obu badaniach, w każdej z analizowanych grup, nie zostały osiągnięte. Ryzyko zgonu pacjenta było więc zbliżone w przypadku wszystkich ocenianych terapii, i w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI w krótszym okresie obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: HR = 0,48 (95% CI: 0,18; 1,32). Podobnie, po około 6 latach obserwacji, ryzyko zgonu pacjenta nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi interwencjami: HR = 1,29 (95% CI: 0,73; 2,26).

Ogólna odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie wskazywało jednak na podobny efekt obu ocenianych interwencji – w porównaniu AKA z WEN+OBI (w ramach głównych analiz badań, po okresie o medianie około 28 miesięcy) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie ORR: RB = 0,92 (95% CI: 0,80; 1,05).

Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim obserwowano bardzo zbliżone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą AKA oraz WEN+OBI i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RR = 1,01 (95% CI: 0,96; 1,07). Porównanie pośrednie wskazywało jednak na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem WEN+OBI: RR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 5). Nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,25 (95% CI: 0,83; 1,88), a także w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, RR = 0,58 (95% CI: 0,28; 1,21).

Akalabrutynib vs ibrutynib + wenetoklaks – porównanie pośrednie Buchera

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA vs IBR+WEN. W porównaniu pośrednim akalabrutynibu (AKA) oraz ibrutynibu skojarzonego z wenetoklaksem (IBR+WEN) wykorzystano dwa badania kliniczne: po stronie akalabrutynibu użyto danych z badania *ELEVATE-TN*, natomiast po stronie ibrutynibu – dane z badania *GLOW*. Obie próby były badaniami klinicznymi 3 fazy prowadzonymi bez zaślepienia. W badaniu *ELEVATE-TN* randomizacji poddano 179 pacjentów do grupy otrzymującej akalabrutynib (AKA) i 177 pacjentów do grupy otrzymującej obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB). Z kolei w badaniu *GLOW* randomizacji poddano 106 pacjentów do grupy otrzymującej ibrutynib z wenetoklaksem (IBR+WEN) oraz 105 pacjentów do grupy OBI+CHB.

Do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki

limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci wymagającej leczenia, według kryteriów iwCLL. W badaniu *GLOW* wymagano dodatkowo mierzalnych zmian w węzłach chłonnych. Badania uwzględniały dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia chorobą, takie jak wynik CIRS > 6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min (w przypadku wieku 65 lat i więcej, dodatkowe kryteria nie były wymagane). W obu badaniach zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów.

Oba badania uwzględniały głównie starszych pacjentów – mediany (lub średnie w badaniu *GLOW*) wynosiły około 70-71 lat i od 27% do 35% uczestników miało przynajmniej 75 lat. Badania różniły się rozkładem płci – w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono więcej kobiet niż mężczyzn (których było około 38-40%), natomiast w badaniu *GLOW* mężczyźni stanowili większość (55-60%). Populacja badania *GLOW* była bardziej obciążona występującymi dodatkowo schorzeniami – średni wynik skali CIRS wynosił w tym badaniu 8-9 punktów, podczas gdy w badaniu *ELEVATE-TN* raportowana mediana wynosiła od 5,5-6,0 punktów. W obu badaniach przeciętny klirens kreatyniny wynosił powyżej 60 ml/min – mediana w badaniu *ELEVATE-TN* wynosiła 70,0-75,0, natomiast średnia wartość w badaniu *GLOW* była nieco niższa i wynosiła 63-67 ml/min. Pomimo obciążenia dodatkowymi chorobami, większość pacjentów biorących udział w obu badaniach miała dobrą sprawność – 92-94% chorych w badaniu *ELEVATE-TN* miało stopień sprawności według skali ECOG 0-1, natomiast w badaniu *GLOW* odsetek chorych z taką oceną wynosił około 88-89%.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W ramach porównania populacji ogólnych obu badań, a także populacji z brakiem mutacji/delecji TP53, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu w danym czasie: w ocenie niezależnej komisji, po medianie około 28 miesięcy, hazard względny dla PFS (AKA vs IBR+WEN) wynosił 0,93 (95% CI: 0,48; 1,78).

W zestawieniu danych w populacji bez mutacji/delecji TP53, po około 28 miesiącach obserwacji hazard względny dla zdarzenia progresji choroby lub zgonu dla porównania AKA vs IBR+WEN wynosił 0,88 (95% CI: 0,43; 1,81), natomiast po około 46 miesiącach 0,89 (95% CI: 0,49; 1,61).

W ocenie chorych z mutacjami IGHV również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami AKA oraz IBR+WEN. Hazard względny dla progresji choroby lub zgonu po około 28 miesiącach obserwacji wynosił w tej podgrupie dla porównania AKA vs IBR+WEN 2,96 (95% CI: 0,91; 9,62), natomiast po około 46 miesiącach analogiczny hazard względny wynosił 4,18 (95% CI: 0,98; 17,83).

Przeżycie całkowite. Zarówno przy wykorzystaniu danych z głównej analizy obu badań (po okresie obserwacji o medianie około 28 miesięcy), jak również w analizie po dłuższym okresie obserwacji (około 46 miesięcy), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem w ryzyku zgonu: HR = 1,05 (95% CI: 0,45; 2,42) oraz HR = 1,03 (95%

CI: 0,40; 2,62) odpowiednio dla obu okresów obserwacji.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RB = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), co wskazywało na podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem IBR+WEN: RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 4). Nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy tymi interwencjami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR = 0,87 (95% CI: 0,52; 1,45), ale wynik porównania pośredniego wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z IBR+WEN: RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,55), NNT = 7 (95% CI: 5; 7).

Akalabrutynib vs zanubrutynib – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących AKA vs ZAN lub umożliwiających jednowęzłowe porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Odnaleziono natomiast opracowania (doniesienia konferencyjne *Kittai 2023* oraz *Alan 2023*, a także materiały firmy AstraZeneca, *AZ 2024*), w ramach których przeprowadzono pośrednie porównanie z dopasowaniem (MAIC) u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL bez delecji del(17p).

W analizie MAIC wykorzystano dane z badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*. Po stronie badania *ELEVATE-TN* autorzy analiz dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów, więc kohorta tego badania została dopasowana do kohorty badania *SEQUOIA* względem raportowanych w publikacji dla tej próby charakterystyk wyjściowych pacjentów. W pierwszej kolejności, pacjenci z delecją del(17p) zostali wykluczeni z kohorty badania *ELEVATE-TN*, aby dopasować ją do kryteriów włączenia stosowanych w badaniu *SEQUOIA*. Dopasowanie zostało przeprowadzone następnie na podstawie czynników uznanych za prognostyczne i/lub predykcyjne dla ocenianego przez badacza czasu przeżycia wolnego od progresji (INV-PFS) w eksploracyjnej wieloczynnikowej analizie regresji Coxa w badaniu *ELEVATE-TN*: status ECOG, stadium Bineta, obecność masywnej choroby, poziom β 2-mikroglobuliny, cytopenia, delecja del(11q), trisomia 12, status IGHV i mutacji TP53.

Skuteczność kliniczna

W analizie MAIC po dopasowaniu obu kohort 24-miesięczne PFS wynosiło 92% (95% CI: 85%; 96%) w grupie AKA oraz 88% (95% CI: 82%; 92%) w grupie zanubrutynibu i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami w ryzyku progresji pacjenta lub zgonu: HR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,45). W doniesieniu *Alan 2023* analizę wykonano na podstawie danych z dłuższego okresu obserwacji – 36-miesięczne PFS wyniosło 86% (95% CI: 78%; 91%) w grupie AKA oraz 84% (95% CI: 79%; 88%) w grupie zanubrutynibu i obserwowane różnice pomiędzy tymi grupami również nie były istotne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,53; 1,56).

Bezpieczeństwo

Ogółem, profil bezpieczeństwa obu leków zestawianych w ramach analiz MAIC był podobny. Szansa wystąpienia nadciśnienia tętniczego była istotnie niższa po stronie akalabrutynibu w obu analizach: OR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,72) w doniesieniu *Kittai 2023* oraz 0,44 (95% CI: 0,20; 0,99) w *Alan 2023*, ale istotnie niższą szansę wystąpienia nadciśnienia w stopniu 3 lub wyższym obserwowano jedynie w ramach analizy wrażliwości (OR = 0,31 [95% CI: 0,11; 0,85]). Z kolei, w analizie wykonanej w ramach doniesienia *Kittai 2023* obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia bólów głowy po zastosowaniu akalabrutynibu: OR = 5,39 (95% CI: 3,21; 9,06).

Wnioski

Akalabrutynib jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału do przeżycia i proliferacji limfocytów B. W przypadku chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową jest obecnie objęty finansowaniem w części populacji, natomiast wnioski dotyczą rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV. W analizach pośrednich korygowanych dopasowaniem populacji MAIC oraz przeprowadzonych metodą Buchera wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa AKA w monoterapii w odniesieniu do innych leków objętych finansowaniem w poszerzającej populacji refundacyjnej – wenetoklaksu z obinutuzumabem, ibrutynibu z wenetoklaksem oraz zanubrutynibu w monoterapii. Skuteczność akalabrutynibu potwierdzona została także w eksperymentalnym badaniu

jednoramiennym *ACE-CL-001* oraz kilku badaniach obserwacyjnych prowadzonych na podstawie rejestrów medycznych.

Podsumowując, akalabrutynib jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na obecność markerów genetycznych. Poszerzenie jego refundacji w programie lekowym umożliwiłoby dostęp do terapii zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz dałoby lekarzom więcej możliwości optymalnego doboru leczenia.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu (Calquence®) stosowanego w monoterapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), w związku z propozycją rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

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 24 października 2023 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) 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 26 marca 2024 r.):

- *Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH)*: lata 2012-2023;
- *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*: lata 2011-2023 (konferencja co 2 lata);
- *Congress of the European Hematology Association (EHA)*: lata 2010-2023;
- *Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)*: lata 2012-2023;
- *Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO)*: lata 2016-2023;

2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

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. Deskryptory 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). Dodatkowo uwzględniono kwerendy pozwalające wyszukać badania dla komparatorów celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego (w tym przypadku zastosowano filtr na badania RCT). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie 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 badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]
3	#1 AND #2
4	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]
5	obinutuzumab[all] OR obinutuzumab[nm]
6	#4 AND #5
7	ibrutinib[all] OR ibrutinib[nm]
8	#4 AND #7
9	zanubrutinib[all] OR zanubrutinib[nm]
10	#6 OR #8 OR #9
11	randomized controlled trial[pt]
12	random allocation[mh]
13	random*[tiab]
14	controlled[tiab]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#2 AND #10 AND #15
17	#3 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	('acalabrutinib'/exp OR 'acalabrutinib') AND [embase]/lim
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Nr	Kwerendy
4	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim
5	'obinutuzumab'/exp AND [embase]/lim
6	#4 AND #5
7	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim
8	#4 AND #7
9	'zanubrutinib'/exp AND [embase]/lim
10	#6 OR #8 OR #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	#2 AND #10 AND #15
17	#3 OR #16

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 marca 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek powyżej 18 r.ż. ▪ stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2 ▪ rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej ▪ bez udokumentowanej obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV (nowa populacja refundacyjna) – dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych, prowadzone w populacji ogólnej bez względu na obecność markerów genetycznych (nowa łączna populacja refundacyjna), poszukując następnie wyników w podgrupach; należy podkreślić, że obowiązujące obecnie szczegółowe ograniczające kryteria refundacyjne nie pochodzą z wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, w związku z czym nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla tak zdefiniowanej populacji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież ▪ inne nowotwory limfoproliferacyjne ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego
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"> ▪ wenetoklaks + obinutuzumab (WEN + OBI) ▪ ibrutynib + wenetoklaks (WEN + IBR) ▪ zanabrutynib (ZAN) w monoterapii* ▪ obinutuzumab + chlorambucyl (OBI + CLB) [komparator dodatkowy]** ▪ w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne interwencje
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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki ▪ badania eksperymentalne wczesnych faz I/II

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	(TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia; <ul style="list-style-type: none"> ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych ▪ analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w formie doniesień konferencyjnych dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę ▪ porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i opisy przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy porównań MAIC)

* - dodatkowe kryteria refundacyjne: przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta

** - dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny

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 monoterapii w I linii leczenia CLL, 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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały akalabrutynib w populacji wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy

oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). 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 2023).

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 wykonanego 26 marca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 295 w Pubmed, 1488 w Embase oraz 346 w Cochrane (łącznie 2129, w tym 501 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 561 opracowań wtórnych, spośród których 27 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz przeglądów bez metaanalizy, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo monoterapii akalabrutynibem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. W przypadku opracowań z metaanalizą/metaanalizą sieciową, w analizie własnej przedstawiano wyłącznie wyniki odpowiednich analiz przeprowadzonych przez autorów przeglądu, dla porównań istotnych dla niniejszej analizy: AKA vs komparator (komparatory właściwe dla niniejszej analizy klinicznej stanowiły: OBI+CHB, WEN+OBI, ZAN, IBR+WEN).

Ostatecznie, do niniejszego raportu włączono 6 opracowań, w tym 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: *Alrawashdh 2021*, *Dauids 2020*, *Molica 2023*, *Molica 2021* i *Rizzuto 2023* oraz 1 parasolowy przegląd systematyczny (*umbrella review*), przedstawiający syntezę wyników opublikowanych metaanaliz oraz metaanaliz sieciowych: *Marchetti 2022*. W każdym z analizowanych przeglądów z NMA odnaleziono wyniki istotne dla niniejszej analizy; w przeglądach *Alrawashdh 2021*, *Dauids 2020*, *Molica 2023*, *Molica 2021* i *Rizzuto 2023* porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo AKA vs OBI+CHB oraz AKA vs WEN+OBI, a w przeglądzie *Molica 2023* oceniano dodatkowo efekty kliniczne terapii AKA w porównaniu do IBR+WEN. W każdym z wymienionych przeglądów uwzględniono 1 badanie oceniające AKA w monoterapii – *ELEVATE-TN* (badanie RCT, porównujące AKA vs OBI+CHB oraz AKA+OBI vs OBI+CHB, badanie spełniające kryteria włączenia do analizy własnej, opisane szczegółowo w kolejnych rozdziałach) oraz 1 badanie ze strony odpowiedniego komparatora – badanie *CLL14* (porównanie WEN+OBI vs OBI+CHB). Dodatkowo, do przeglądu *Molica 2023* włączono badanie *GLOW*, porównujące IBR+WEN vs OBI+CHB. W zależności od dostępności danych, we włączonych przeglądach uwzględniono publikacje prezentujące wyniki wymienionych badań dla różnych okresów obserwacji. Ogółem, włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań – we włączonych przeglądach nie uwzględniono dodatkowych badań pierwotnych, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie klinicznej. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych z metaanalizą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Alrawashdh 2021</i>	–	+/-	–	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i> Davids 2020</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Molica 2023</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Molica 2021</i>	–	–	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Rizzuto 2023</i>	–	–	–	–	+	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych z metaanalizą otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych bez metaanalizy.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Marchetti 2022</i>	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Głównym celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową *Alrawashdh 2021* było porównanie skuteczności terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, na podstawie odnalezionych badań RCT III fazy. Analizowaną populację stanowili pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL, wymagający włączenia terapii (choroba objawowa, stadium zaawansowania klinicznego C wg klasyfikacji Binet lub III lub IV stopień zaawansowania wg Rai), niekwalifikujący się do leczenia opartego na fludarabinie z powodu wieku lub chorób współistniejących. W metaanalizie sieciowej przeprowadzonej na podstawie 8 włączonych badań RCT, porównywano akalabrutynib, komparatory właściwe dla

niniejszej analizie klinicznej (OBI+CHB, WEN+OBI), a także inne leki stosowane w pierwszej linii leczenia CLL, w tym ibrutynib oraz chlorambucyl w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Wyniki NMA przeprowadzonej na podstawie zrekonstruowanych krzywych Kaplana-Meiera, ekstrapolowanych poza dostępne okresy obserwacji, wskazywały, że wśród wszystkich ocenianych interwencji, leczenie skojarzone AKA+OBI charakteryzowało się największą skutecznością w zapobieganiu progresji choroby lub zgonu pacjenta, korzyści kliniczne odnotowano także w przypadku stosowania AKA w monoterapii, leczenia skojarzonego opartego na IBR oraz WEN+OBI. Najdłuższe mediany PFS obserwowano dla leczenia AKA+OBI oraz AKA w monoterapii, były to także jedyne interwencje z długotrwałe utrzymującym się (≥ 3 lata), istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem progresji lub zgonu w porównaniu do ibrutynibu. Również w analizie TTNT oraz OS AKA, AKA+OBI oraz IBR+OBI wiązały się z największą korzyścią kliniczną wśród wszystkich ocenianych interwencji, odsetki pacjentów niewymagających kolejnej linii terapii CLL, utrzymywały się na poziomie przekraczającym 90% przez 60 miesięcy obserwacji. Terapia WEN+OBI także wiązała się z korzyściami klinicznymi w zakresie ocenianych punktów końcowych (PFS, TTNT), chociaż w większości analiz obserwowany efekt był mniejszy niż w przypadku leczenia opartego o inhibitory kinaz Brutona. W przypadku leczenia OBI+CHB, podobnie jak dla innych schematów chemioimmunoterapii, obserwowano gorsze wyniki leczenia niż dla terapii celowanych. W analizie przeprowadzonej w podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji lub zgonu.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową *Daivids 2020* oceniano skuteczność akalabrutynibu (w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z obinutuzumabem) w porównaniu do innych terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL w populacji pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabynie: IBR w monoterapii lub w skojarzeniu, terapie oparte na chlorambucylu, WEN+OBI, bendamustyna z rytuksymabem, alemtuzumab. W analizie przeprowadzonej przez autorów przeglądu na podstawie 9 badań RCT zaobserwowano, że akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem stosowany w pierwszej linii leczenia CLL, był związany z mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z ocenianymi komparatorami, dla większości analiz (z wyjątkiem porównania AKA vs WEN+OBI oraz AKA vs IBR+OBI) obserwowane różnice były statystycznie istotne. W analizie przeżycia całkowitego odnotowano przewagę leczenia opartego na AKA nad wszystkimi analizowanymi komparatorami, w części analiz różnice osiągnęły istotność statystyczną. Jednak autorzy przeglądu zwracają uwagę, że w celu potwierdzenia zaobserwowanych wyników porównań pośrednich, konieczne jest przeprowadzenie badań z randomizacją, pozwalających na bezpośrednie porównanie AKA z innymi lekami celowanymi.

Przegląd systematyczny *Molica 2023* był kolejnym opracowaniem włączonym do niniejszej analizy, w którym przeprowadzono porównanie skuteczności terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL za pomocą metaanalizy sieciowej. Głównym założeniem niniejszego przeglądu było porównanie terapii opartych na inhibitorach kinazy Brutona oraz schematów leczenia opartych o wenetoklaks w zakresie następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR, CR, TTNT, ocena bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono następujące interwencje: AKA (interwencja oceniana w niniejszej analizie), IBR+WEN, WEN+OBI, OBI+CHB (komparatory), a także AKA+OBI oraz IBR+OBI. Autorzy przeglądu nie przedstawili wartości liczbowych ani istotności statystycznej przeprowadzonych porównań pomiędzy poszczególnymi interwencjami, wyniki przeprowadzonej metaanalizy podsumowano za pomocą wartości SUCRA (pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą, *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*), określających prawdopodobieństwo, że dana interwencja będzie najbardziej skuteczna. Wyniki przeprowadzonych analiz dla PFS oraz OS wskazywały, że wśród ocenianych interwencji, największą skutecznością charakteryzuje się leczenie oparte na AKA (AKA+OBI, AKA w monoterapii). Z kolei, schematy leczenia oparte na wenetoklaksie wykazywały najwyższą skuteczność w zakresie eradykacji minimalnej choroby resztkowej (w analizie MRD nie uwzględniono terapii opartych na AKA). W zbiorczej analizie skuteczności, uwzględniającej wszystkie oceniane punkty końcowe, zaobserwowano najwyższą skuteczność terapii AKA+OBI, a najniższą – dla OBI+CHB. W ramach oceny bezpieczeństwa, odnotowano, że leczenie oparte na IBR wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa migotania przedsionków ≥ 3 stopnia, w przypadku terapii opartej na AKA ryzyko AF było stosunkowo niższe (w porównaniu do IBR), a prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia było najniższe podczas stosowania schematów leczenia, niezawierających inhibitorów kinazy Brutona – WEN+OBI. Ponadto, stosowanie inhibitora kinazy Brutona w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ≥ 3 stopnia, a najniższe ryzyko neutropenii oraz biegunki obserwowano podczas monoterapii AKA. W zbiorczej analizie skuteczności zaobserwowano, że najniższą toksycznością charakteryzuje się terapia AKA, a najwyższą – IBR+OBI.

Głównym założeniem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową *Molica 2021* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii opartych na inhibitorach kinazy Brutona oraz schematów leczenia opartych o wenetoklaks stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL. W analizie uwzględniono następujące interwencje: AKA w monoterapii, AKA+OBI, IBR+OBI oraz WEN+OBI. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na brak istotnych różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych (PFS, ORR) pomiędzy AKA w monoterapii oraz komparatorami (WEN+OBI, IBR+OBI). Z kolei, terapia skojarzona AKA+OBI wiązała się z istotną przewagą nad komparatorami w zakresie PFS oraz brakiem istotnych

różnic w analizie ORR. W analizie bezpieczeństwa, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, chociaż z uwagi na dostępność danych analizy przeprowadzono w ograniczonym zakresie.

Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową *Rizzuto 2023* przeprowadzili porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL w podgrupach pacjentów wyróżnionych w zależności od profilu mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Ocenę skuteczności (PFS, CR, ORR) oraz bezpieczeństwa (AEs 3-4 stopnia) porównywanych terapii przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej, w analizie uwzględniono następujące interwencje: AKA w monoterapii lub w skojarzeniu z OBI, WEN+OBI, IBR w monoterapii lub w skojarzeniu oraz wybrane schematy chemioterapii lub chemioimmunoterapii. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały, że leczenie celowane stosowane w pierwszej linii leczenia CLL było związane z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu do chemioimmunoterapii, oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wśród ocenianych interwencji, największą skutecznością charakteryzowały się terapie skojarzone inhibitor kinazy Brutona + przeciwciała anti-CD20, wysoką pozycję w rankingu korzyści klinicznych terapii obserwowano także w przypadku AKA w monoterapii oraz WEN+OBI. Przewagę leczenia celowanego nad chemioimmunoterapią obserwowano bez względu na status mutacji genetycznych.

Celem przeglądu parasolowego (*umbrella review*) *Marchetti 2022* było porównanie korzyści klinicznych nowych oraz standardowych terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, na podstawie opublikowanych metaanaliz i metaanaliz sieciowych. W analizie uwzględniono opracowania oceniające leki stosowane u chorych z wcześniej nieleczoną CLL oraz u chorych z oporną/nawrotową CLL, w tym dwa przeglądy z metaanalizą sieciową spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, opisane powyżej: *Daivids 2020*, *Molica 2021*. Na podstawie odnalezionych danych autorzy stwierdzili, że AKA w monoterapii oraz leczenie skojarzone OBI z inhibitorami BTK lub BCL-2 charakteryzują się istotnie dłuższym czasem bez progresji choroby w porównaniu do terapii standardowych stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL: IBR, IBR+R, OBI+CHB. Zgodnie z wynikami włączonych przeglądów, dla porównania AKA vs WEN+OBI nie odnotowano różnic w prawdopodobieństwie występowania progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie. W analizie przeżycia całkowitego, dla większości porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy AKA w monoterapii lub w skojarzeniu z OBI a porównywaną interwencją, istotną przewagę leczenia opartego na AKA obserwowano jedynie przy porównaniu ze schematami chemioterapii lub chemioimmunoterapii. Ponadto, wyniki odnalezionych metaanaliz wskazywały na większe ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, poważnych

krwotoków i bólu stawów podczas terapii inhibitorem kinazy Brutona – ibrutynibem w porównaniu do schematów leczenia niezawierających BTKi. Porównanie bezpieczeństwa IBR z innym inhibitorem kinazy Brutona – akalabrutynibem przedstawiono jedynie w jednej odnalezionej przez autorów przeglądu metaanalizie, opublikowanej w postaci doniesienia konferencyjnego, gdzie odnotowano lepszy profil bezpieczeństwa AKA vs IBR w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zakażeń oraz brak różnic w ryzyku występowania krwawień.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie AKA w pierwszej linii leczenia CLL.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Alrawashdh 2021</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u> bazy danych: Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, Google Scholar</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe. Nie podano szczegółowo kwerend wyszukiwania.</p> <p>Zastosowano restrykcje językowe.</p> <p>Sprawdzono abstrakty konferencyjne ze spotkań ASCO z lat 2019-2020, ASH z lat 2019-2021, EHA z lat 2019-2020</p> <p>Przeszukano referencje wytycznych opublikowanych przez NCI, NCN.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL, wymagający włączenia terapii, niekwalifikujący się do leczenia opartego na fludarabinie z powodu wieku lub chorób współistniejących Oceniana interwencja: leki stosowane w pierwszej linii leczenia CLL: ibrutinib, akalabrutynib, obinutuzumab, wenetoklaks, ofatumumab, alemtuzumab, chlorambucyl, rytuksymab, bendamustyna (stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) 	<p>8 badań RCT, w tym 1 badanie dla AKA: ELEVATE-TN, AKA vs OBI+CHB (Sharma 2020) oraz 1 badanie dla komparatora (WEN+OBI: CLL14, WEN+OBI vs OBI+CHB (Fischer 2019))</p>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania AKA z odpowiednimi komparatorami (WEN+OBI, OBI+CHB).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <p>Analiza PFS¹:</p> <p>AKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12-miesięczne PFS: 99% (95% CrI: 0,95; 1,00) 24-miesięczne PFS: 92% (95% CrI: 0,84; 0,96) 36-miesięczne PFS: 80% (95% CrI: 0,65; 0,89) 48-miesięczne PFS: 70% (95% CrI: 0,48; 0,83) 60-miesięczne PFS: 62% (95% CrI: 0,35; 0,80) Mediana PFS² [mies.]: 87 (95% CrI: 46,0; NDO)] <p>WEN+OBI</p> <ul style="list-style-type: none"> 12-miesięczne PFS: 98% (95% CrI: 0,92; 1,00) 24-miesięczne PFS: 85% (95% CrI: 0,74; 0,93) 36-miesięczne PFS: 68% (95% CrI: 0,47; 0,81) 	<p>Wśród ocenianych interwencji, terapia AKA+OBI była związana z największą korzyścią w zakresie zapobiegania progresji lub zgonu, a obserwowany efekt utrzymywał się w przez 5 lat. Pewne korzyści w zakresie wydłużania PFS obserwowano także w przypadku stosowania AKA lub IBR w monoterapii, leczenia skojarzonego opartego na IBR oraz WEN+OBI.</p> <p>Wśród ocenianych interwencji, najdłuższe mediany PFS obserwowano dla AKA+OBI oraz AKA w monoterapii. Były to także jedyne interwencje z długotrwałe utrzymującym się (≥3 lata), istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem progresji lub zgonu w porównaniu do ibrutinibu.</p> <p>Wyniki analiz PFS przeprowadzonych w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu mutacji genetycznych wskazywały na: brak istotnych różnic pomiędzy</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe: PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy), dodatkowo: OS, TTNT (drugorzędowe punkty końcowe), jeśli były dostępne Rodzaj badań: badania RCT III fazy <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> 48-miesięczne PFS: 54% (95% CrI: 0,27; 0,73) 60-miesięczne PFS: 43% (95% CrI: 0,16; 0,67) Mediana PFS² [mies.]: 51,8 (95% CrI: 35,0; NDO) <p>OBI+CHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12-miesięczne PFS: 94% (95% CrI: 0,86; 0,99) 24-miesięczne PFS: 63% (95% CrI: 0,56; 0,72) 36-miesięczne PFS: 33% (95% CrI: 0,24; 0,39) 48-miesięczne PFS: 17% (95% CrI: 0,09; 0,25) 60-miesięczne PFS: 9% (95% CrI: 0,03; 0,17) Mediana PFS² [mies.]: 28.5 (95% CrI: 26,3; 35,7)] <p>Porównanie AKA vs ref. (IBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> 12-miesięczne PFS: HR = 0,18 (95% CrI: 0,05; 0,43) 24-miesięczne PFS: HR = 0,46 (95% CrI: 0,30; 0,60) 36-miesięczne PFS: HR = 0,67 (95% CrI: 0,49; 0,98) 48-miesięczne PFS: HR = 0,78 (95% CrI: 0,53; 1,01) 60-miesięczne PFS: HR = 0,83 (95% CrI: 0,55; 1,10) 	<p>analizowanymi interwencjami u pacjentów ze zmutowanym <i>IgHV</i>.</p> <p>W analizie czasu do kolejnego leczenia (TTNT) odnotowano, że w trakcie 5 lat, kolejnej linii leczenia nie wymagało ponad 90% leczonych AKA+OBI, AKA, IBR+OBI, w mniejszym stopniu korzyść w zakresie TTNT obserwowano także u pacjentów leczonych WEN+OBI (w analizowanym okresie 74% pacjentów nie wymagało kolejnych linii leczenia).</p> <p>Wszystkie oceniane interwencje były związane ze znaczną korzyścią w zakresie przeżycia całkowitego, a największy korzystny efekt obserwowano w przypadku terapii opartych na AKA, IBR, OBI (w monoterapii lub leczenie skojarzone).</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Porównanie WEN+OBI vs ref. (IBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne PFS: HR = 0,93 (95% Crl: 0,49; 1,43) • 24-miesięczne PFS: HR = 2,27 (95% Crl: 1,90; 2,33) • 36-miesięczne PFS: HR = 3,33 (95% Crl: 2,78; 3,85) • 48-miesięczne PFS: HR = 3,85 (95% Crl: 3,33; 4,17) • 60-miesięczne PFS: HR = 4,17 (95% Crl: 3,40; 4,95) <p>Porównanie OBI+CHB vs ref. (IBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne PFS: HR = 0,36 (95% Crl: 0,14; 0,81) • 24-miesięczne PFS: HR = 0,81 (95% Crl: 0,53; 1,05) • 36-miesięczne PFS: HR = 1,18 (95% Crl: 0,87; 1,47) • 48-miesięczne PFS: HR = 1,37 (95% Crl: 0,94; 1,79) • 60-miesięczne PFS: HR = 1,45 (95% Crl: 0,97; 1,92) <p>Analiza PFS w podgrupach pacjentów ze zmutowanym <i>IgHV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs ref. (IBR): HR = 0,74 (95% CI: 0,13; 4,37) • WEN+OBI vs ref. (IBR): HR = 0,72 (95% CI: 0,12; 4,26) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • OBI+CHB vs ref. (IBR): HR = 0,87 (95% CI: 0,15; 4,96) <p>SUCRA (p, model <i>fixed</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 0,5403 • WEN+OBI: 0,5644 • OBI+CHB: 0,3931 <p>Analiza TTNT³</p> <p>AKA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: 98% (95% CrI: 0,91; 0,99) • 24-miesięczne TTNT: 96% (95% CrI: 0,85; 0,98) • 36-miesięczne TTNT: 95% (95% CrI: 0,81; 0,97) • 48-miesięczne TTNT: 95% (95% CrI: 0,77; 0,97) • 60-miesięczne TTNT: 94% (95% CrI: 0,74; 0,96) <p>WEN+OBI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: 94% (95% CrI: 0,92; 0,96) • 24-miesięczne TTNT: 87% (95% CrI: 0,84; 0,92) • 36-miesięczne TTNT: 83% (95% CrI: 0,78; 0,88) • 48-miesięczne TTNT: 78% (95% CrI: 0,71; 0,84) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • 60-miesięczne TTNT: 74% (95% CrI: 0,65; 0,80) <p>OBI+CHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: 90% (95% CrI: 0,88; 0,92) • 24-miesięczne TTNT: 73% (95% CrI: 0,70; 0,76) • 36-miesięczne TTNT: 58% (95% CrI: 0,54; 0,62) • 48-miesięczne TTNT: 47% (95% CrI: 0,42; 0,51) • 60-miesięczne TTNT: 38% (95% CrI: 0,33; 0,42) <p>Porównanie AKA vs ref. (IBR+OBI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: HR = 1,11 (95% CrI: 0,23; 1,81) • 24-miesięczne TTNT: HR = 0,78 (95% CrI: 0,16; 1,49) • 36-miesięczne TTNT: HR = 0,62 (95% CrI: 0,13; 1,25) • 48-miesięczne TTNT: HR = 0,53 (95% CrI: 0,11; 1,09) • 60-miesięczne TTNT: HR = 0,46 (95% CrI: 0,09; 1,00) <p>Porównanie WEN+OBI vs ref. (IBR+OBI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: HR = 4,69 (95% CrI: 2,64; 8,66) • 24-miesięczne TTNT: HR = 4,11 (95% CrI: 2,45; 7,40) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • 36-miesięczne TTNT: HR = 3,64 (95% CrI: 2,24; 6,26) • 48-miesięczne TTNT: HR = 3,29 (95% CrI: 2,06; 5,55) • 60-miesięczne TTNT: HR = 3,00 (95% CrI: 1,92; 4,98) 	
			<p>Porównanie OBI+CHB vs ref. (IBR+OBI):</p>	
			<ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne TTNT: HR = 12,91 (95% CrI: 5,47; 29,99) • 24-miesięczne TTNT: HR = 15,38 (95% CrI: 6,57; 35,30) • 36-miesięczne TTNT: HR = 15,13 (95% CrI: 6,56; 34,05) • 48-miesięczne TTNT: HR = 14,35 (95% CrI: 6,32; 31,97) • 60-miesięczne TTNT: HR = 13,50 (95% CrI: 5,97; 29,91) 	
			<p>Analiza OS⁴</p>	
			<p>AKA:</p>	
			<ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: 98% (95% CrI: 0,96; 0,99) • 24-miesięczne OS: 96% (95% CrI: 0,93; 0,98) • 36-miesięczne OS: 95% (95% CrI: 0,91; 0,98) • 48-miesięczne OS: 94% (95% CrI: 0,88; 0,97) • 60-miesięczne OS: 93% (95% CrI: 0,86; 0,97) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			WEN+OBI	
			<ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: 96% (95% CrI: 0,93; 0,98) • 24-miesięczne OS: 93% (95% CrI: 0,87; 0,96) • 36-miesięczne OS: 91% (95% CrI: 0,83; 0,95) • 48-miesięczne OS: 89% (95% CrI: 0,79; 0,94) • 60-miesięczne OS: 87% (95% CrI: 0,76; 0,93) 	
			OBI+CHB:	
			<ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: 97% (95% CrI: 0,96; 0,98) • 24-miesięczne OS: 95% (95% CrI: 0,93; 0,96) • 36-miesięczne OS: 93% (95% CrI: 0,90; 0,94) • 48-miesięczne OS: 91% (95% CrI: 0,87; 0,93) • 60-miesięczne OS: 89% (95% CrI: 0,85; 0,92) 	
			Porównanie AKA vs ref. (IBR):	
			<ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: HR = 0,82 (95% CrI: 0,36; 1,97) • 24-miesięczne OS: HR = 1,20 (95% CrI: 0,69; 4,45) • 36-miesięczne OS: HR = 1,35 (95% CrI: 0,76; 6,07) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • 48-miesięczne OS: HR = 1,41 (95% Crl: 0,73; 6,76) • 60-miesięczne OS: HR = 1,43 (95% Crl: 0,69; 7,07) <p>Porównanie WEN+OBI vs ref. (IBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: HR = 0,93 (95% Crl: 0,08; 5,03) • 24-miesięczne OS: HR = 1,10 (95% Crl: 0,10; 5,89) • 36-miesięczne OS: HR = 1,26 (95% Crl: 0,11; 6,74) • 48-miesięczne OS: HR = 1,39 (95% Crl: 0,11; 7,48) • 60-miesięczne OS: HR = 1,52 (95% Crl: 0,12; 8,19) <p>Porównanie OBI+CHB vs ref. (IBR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-miesięczne OS: HR = 1,65 (95% Crl: 0,19; 6,73) • 24-miesięczne OS: HR = 1,61 (95% Crl: 0,18; 6,77) • 36-miesięczne OS: HR = 1,59 (95% Crl: 0,18; 6,89) • 48-miesięczne OS: HR = 1,57 (95% Crl: 0,16; 7,02) • 60-miesięczne OS: HR = 1,56 (95% Crl: 0,16; 7,02) 	
<p>Dauids 2020</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności akalabrutynibu (w</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p>	<p>Włączono 1 badanie RCT dla AKA: ELEVATE-TN, AKA vs OBI+CHB (<i>Sharman 2020</i>), 8</p>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej dla porównań</p>	<p>AKA w monoterapii oraz leczenie skojarzone AKA+OBI stosowane w pierwszej linii leczenia</p>

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) w porównaniu z terapiami stosowanymi standardowo w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: zadeklarowano potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE (data odcięcia: 19.08.2019).</p> <p>Przeszukano Cochrane Register of Controlled Trials.</p> <p>Przedstawiono strategię wyszukiwania.</p> <p>Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia.</p> <p>Przeszukano abstrakty konferencyjne: ASCO, ESMO, ASH, ICML, AMCP z lat 2016-2019.</p> <p>Dodatkowo, przeszukano referencje opracowań wtórnych oraz metaanaliz w celu zidentyfikowanych innych istotnych badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci chorzy na CLL, wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do terapii fludarabiną Oceniana interwencja: AKA w monoterapii lub terapia skojarzona AKA+OBI Komparatory: ibrutynib; ibrutynib+rytuksymab; ibrutynib+obinutuzumab; rytuksymab+bendamustyna; rytuksymab+chlorambucyl; chlorambucyl+ofatumumab; chlorambucyl+obinutuzumab; alemtuzumab; wenetoklaks+obinutuzumab Punkty końcowe: PFS, OS 	<p>badzeń RCT dla komparatorów, w tym 1 badanie dla komparatora, istotnego dla niniejszej analizy – WEN+OBI: <i>CLL14</i>, (WEN+OBI vs OBI+CHB [<i>Fischer 2019</i>]) oraz 1 opublikowane porównanie pośrednie pomiędzy badaniami</p>	<p>istotnych dla niniejszej analizy (AKA vs WEN+OBI, AKA vs OBI+CHB)</p> <p>Analiza skuteczności: Metaanaliza sieciowa A⁵: Analiza PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs WEN+OBI: HR = 0,60 (95% CrI: 0,33; 1,11) AKA vs OBI+CHB: HR = 0,20 (95% CrI: 0,13; 0,31) SUCRA: <ul style="list-style-type: none"> AKA: 87,51% OBI+CHB: 73,17% WEN+OBI: 60,79% Porównanie w parach, AKA vs WEN+OBI: HR = 0.60 (95% CrI: 0,33; 1,11) Porównanie w parach, AKA vs OBI+CHB: HR = 0.20 (95% CrI: 0,13; 0,31] <p>Analiza OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs WEN+OBI: HR = 0,48 (95% CrI: 0,18; 1,30) AKA vs OBI+CHB: HR = 0,60 (95% CrI: 0,28; 1,26) SUCRA: <ul style="list-style-type: none"> AKA: 86,80% OBI+CHB: 65,13% WEN+OBI: 48,45% 	<p>CLL, były związane z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby lub zgonu w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem, terapii opartych na chlorambucylu, ibrutynibu w monoterapii oraz alemtuzumabu. W analizie PFS odnotowano także przewagę leczenia opartego na AKA w porównaniu do WEN+OBI i OBI+CHB, chociaż w przypadku monoterapii AKA różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.</p> <p>W analizie przeżycia całkowitego obserwowano przewagę AKA w monoterapii oraz leczenia skojarzonego AKA+OBI nad wszystkimi komparatorami, chociaż w części analiz różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.</p> <p>Obserwowano przewagę AKA nad WEN+OBI w zakresie PFS, co mogło być spowodowane większą skutecznością ciągłej terapii AKA w porównaniu do ograniczonego czasowo schematu leczenia WEN+OBI, należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że obserwowane różnice mogą być wynikiem</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> Rodzaj badań: badania RCT I-IV fazy (dodatkowo dopuszczano opublikowane porównania pośrednie między badaniami) <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> Porównanie w parach, AKA vs WEN+OBI: HR = 0,48 (95% CrI: 0,18; 1,30) Porównanie w parach, AKA vs OBI+CHB: HR = 0,60 (95% CrI:0,28; 1,26) <p>Metaanaliza sieciowa B⁶:</p> <p>Analiza PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs WEN+OBI: HR = 0,47 (95% CrI: 0,24; 0,89) AKA vs OBI+CHB: HR = 0,16 (95% CrI:0,10; 0,27) SUCRA: <ul style="list-style-type: none"> AKA: 90,24% OBI+CHB: 72,75% WEN+OBI: 67,97% Porównanie w parach, AKA vs WEN+OBI: HR = 0,47 (95% CrI: 0,24; 0,89) Porównanie w parach, AKA vs OBI+CHB: HR = 0,16 (95% CrI:0,10; 0,27) <p>Analiza OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs WEN+OBI: HR = 0,48 (95% CrI: 0,18; 1,30) AKA vs OBI+CHB: HR = 0,59 (95% CrI: 0,28; 1,26) SUCRA: <ul style="list-style-type: none"> AKA: 82,94% OBI+CHB: 59,28% 	<p>różnic pomiędzy analizowanymi badaniami (heterogeniczność populacji, różnice w dopuszczalnym czasie leczenia OBI+CHB pomiędzy badaniami).</p> <p>Aby potwierdzić zaobserwowano wyniki, konieczne jest przeprowadzenie badań z randomizacją, pozwalających na bezpośrednie porównanie AKA z innymi lekami celowanymi.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ○ WEN+OBI: 58,90% • Porównanie w parach, AKA vs WEN+OBI: HR = 0,48 (95% CrI: 0,18; 1,30) • Porównanie w parach, AKA vs OBI+CHB: HR = 0,59 (95% CrI: 0,28; 1,26) 	
<p>Marchetti 2022</p> <p>Celem parasolowego przeglądu systematycznego (<i>umbrella review</i>) było porównanie korzyści klinicznych nowych oraz standardowych terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, na podstawie opublikowanych metaanaliz i metaanaliz sieciowych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny, parasolowy (<i>umbrella review</i>):</u></p> <p><u>Przeszukiwano bazy danych:</u> Embase (data odcięcia: 25.09.2021).</p> <p>Podano słowa kluczowe, nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania.</p> <p>Zastosowano restrykcje językowe (j. angielski) oraz ograniczenia czasowe (2016-2021).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana populacja: pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową • Oceniana interwencja: leki stosowane w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia CLL • Punkty końcowe: OS, PFS, bezpieczeństwo • Rodzaj badań: metaanalizy, metaanalizy sieciowe <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>20 przeglądów z metaanalizą/metaanalizą sieciową, w tym 2 przeglądy z metaanalizą sieciową włączone do niniejszej analizy: <i>Daivids 2020, Molica 2021</i></p>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki dla porównań istotnych dla niniejszej analizy (AKA vs WEN+OBI stosowane w pierwszej linii leczenia CLL).</p> <p>Analiza skuteczności</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs WEN+OBI: HR = 0,60 (95% CrI: 0,33; 1,11) (z przeglądu <i>Daivids 2020</i>)⁷ • AKA vs WEN+OBI: HR = 0,57 (95% CrI: 0,32; 1,03) (z przeglądu <i>Molica 2021</i>) • AKA vs WEN+OBI: HR = 0,6 (95% CrI: 0,3; 1,0) (z przeglądu <i>Chatterjee 2021</i>)⁸ <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs WEN+OBI: HR = 0,48 (95% CrI: 0,18; 1,30) (z przeglądu <i>Daivids 2020</i>) • AKA vs WEN+OBI: HR = 0,6 (95% CrI: 0,3; 1,2) (z przeglądu <i>Chatterjee 2021</i>)⁸ <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <p>AEs 3-4 stopnia</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs WEN+OBI: RR = 0,69 (95% CrI: 0,44; 1,09) (z przeglądu <i>Molica 2021</i>) 	<p>Terapia skojarzona nowymi lekami stosowanymi w leczeniu CLL wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z leczeniem standardowym (tj. IBR w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, OBI+CHB). Poprawę przeżycia całkowitego obserwowano jedynie przy porównywaniu nowych leków z dawniej stosowanym leczeniem standardowym (tj. B+R, terapie oparte na fludarabinie, CHB w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem).</p> <p>Bezpieczeństwo terapii opartych na AKA w porównaniu do leczenia standardowego wymaga oceny wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL wymaga szczegółowej oceny, jednak należy spodziewać się korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Molica 2023</p> <p>Celem przeglądu było porównanie korzyści terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów w podeszłym wieku lub obciążonych chorobami współistniejącymi, za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline (PubMed), Embase, Cochrane</p> <p>Nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania.</p> <p>Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL Oceniana interwencja: leczenie oparte na inhibitorach kinazy Brutona, leczenie oparte na wenetoklakasie Punkty końcowe: PFS, OS, TTNT, ORR, CR, MRD, toksyczność Rodzaj badań: badania RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>4 badania RCT, w tym 1 badanie dla AKA: ELEVATE-TN, AKA vs OBI+CHB (<i>Sharman 2022</i>) oraz 2 badanie dla komparatorów: WEN+OBI (CLL14, WEN+OBI vs OBI+CHB [<i>Al.-Sawaf 2021</i>]), GLOW: IBR+WEN (GLOW, IBR+WEN vs OBI+CHB [<i>Kater 2022</i>])</p>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej dla ocenianej interwencji oraz komparatorów właściwych dla niniejszej analizy klinicznej.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <p>Analiza skuteczności</p> <p>PFS, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> IBR+WEN: 0,6114 WEN+OBI: 0,4042 AKA: 0,7250 OBI+CHB: 0,0000 <p>OS, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> IBR+WEN: 0,6002 WEN+OBI: 0,5256 AKA: 0,3928 OBI+CHB: 0,3100 <p>ORR, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> IBR+WEN: 0,1846 WEN+OBI: 0,8198 AKA: 0,4686 OBI+CHB: 0,0870 <p>CR, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> IBR+WEN: 0,9208 WEN+OBI: 0,5492 AKA: 0,0568 	<p>W analizach PFS i OS, leczenie oparte na AKA charakteryzuje się największą skutecznością spośród wszystkich ocenianych interwencji. Schematy leczenia oparte na wenetoklaksie wykazują najwyższą skuteczność w zakresie eradykacji minimalnej choroby resztkowej (w analizie MRD nie uwzględniono terapii opartych na AKA). W zbiorczej analizie skuteczności, najwyższą skuteczność charakteryzuje się AKA+OBI, a najniższą – OBI+CHB.</p> <p>Leczenie oparte na IBR wiązało się z większym prawdopodobieństwem AF (≥3 stopnia), terapia oparta na AKA wiązała się z niższym ryzykiem AF, a najniższe ryzyko ocenianego zdarzenia występowało podczas stosowania schematów leczenia, niezawierających inhibitorów kinazy Brutona – WEN+OBI. Stosowanie BTKi w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20 wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń (≥3 stopnia). Z kolei, terapia AKA była związana z</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • OBI+CHB: 0,1440 <p>Zbiorcza analiza skuteczności, SUCRA (ranga)⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR+WEN: 0,5793 (ranga: 2) • WEN+OBI: 0,5747 (ranga 3) • AKA: 0,3864 (ranga 5) • OBI+CHB: 0,0575 (ranga 6) <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <p>Biegunka, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 0,9446 • OBI+CHB: 0,7910 • IBR+WEN: 0,2010 • WEN+OBI: 0,2332 <p>Migotanie przedsionków, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 0,4146 • OBI+CHB: 0,7404 • IBR+WEN: 0,2122 • WEN+OBI: 0,9156 <p>Neutropenia, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 1,0000 • OBI+CHB: 0,1924 • IBR+WEN: 0,6602 • WEN+OBI: 0,0442 <p>Zakażenia, SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 0,4470 • OBI+CHB: 0,9362 • IBR+WEN: 0,6774 	<p>najniższym ryzykiem neutropenii i biegunki. Ogółem, najniższą toksycznością charakteryzuje się AKA, a najwyższą IBR+OBI.</p> <p>Przy wyborze terapii pierwszej linii w CLL należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści i ryzyka dostępnych opcji leczenia.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Molica 2021</p> <p>Celem przeglądu było porównanie terapii opartych na inhibitorach kinaz Brutona oraz terapii opartych na wenetoklaksie stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u> MEDLINE (do daty: 31.07.2020),</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe.</p> <p>Nie podano zastosowanych restrykcji językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL Oceniana interwencja: leczenie celowane (ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks) Punkty końcowe: ORR, PFS, AEs Rodzaj badań: badania RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>3 badania RCT, w tym 1 badanie dla AKA: ELEVATE-TN, AKA vs OBI+CHB (<i>Sharman 2022</i>) oraz 1 badanie dla komparatora: WEN+OBI (<i>CLL14</i>, WEN+OBI vs OBI+CHB [<i>Fischer 2019</i>])</p>	<p>Poniżej przedstawiono prezentowane w opracowaniu wyniki metaanalizy sieciowej dla porównań istotnych dla niniejszej analizy klinicznej.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <p>AKA vs WEN+OBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: RR = 0,92 (95% CI: 0,60; 1,40) PFS: RR = 0,57 (95% CI: 0,32; 1,01) AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,68; 1,52) AEs 3-4 stopnia nasilenia: RR = 0,69 (95% CI: 0,44; 1,09) 	<p>Zbiorcza analiza bezpieczeństwa, SUCRA (ranga)⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> WEN+OBI: 0,5370 AKA: 0,7016 (ranga 1) OBI+CHB: 0,6650 (ranga 2) IBR+WEN: 0,4377 (ranga 4) WEN+OBI: 0,4325 (ranga 5) <p>Nie wykazano istotnych różnic w zakresie PFS oraz ORR pomiędzy AKA w monoterapii a ocenianymi komparatorami. Terapia skojarzona AKA+OBI wiązała się z istotną przewagą nad komparatorami (WEN+OBI, IBR+OBI) w zakresie PFS oraz brakiem istotnych różnic w analizie ORR.</p> <p>Nie zaobserwowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie bezpieczeństwa, chociaż z uwagi na dostępność danych analizy przeprowadzono w ograniczonym zakresie.</p> <p>Wyniki kolejnych randomizowanych badań klinicznych są potrzebne, aby określić rolę poszczególnych leków celowanych w leczeniu CLL. Obecnie, w wyborze terapii należy wziąć pod uwagę także</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Rizzuto 2023</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL w podgrupach wyróżnionych w zależności od profilu mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym, za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed (data odcięcia: 31.12.2021)</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych kwerend.</p> <p>Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL Oceniana interwencja: leki stosowane w pierwszej linii leczenia CLL Punkty końcowe: PFS, CR, ORR, AEs 3-4 stopnia Rodzaj badań: badania 2/3 fazy z grupą kontrolną <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>9 badań, w tym 1 badanie dla AKA: ELEVATE-TN, AKA vs OBI+CHB (Sharman 2022) oraz 1 badanie dla komparatora: WEN+OBI (CLL14, WEN+OBI vs OBI+CHB [Al.-Sawaf 2020])</p>	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <p>PFS, podgrupa pacjentów bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs ref. (CHB): średnia = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,01) WEN+OBI vs ref. (CHB): średnia = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,03) OBI+CHB vs ref. (CHB): średnia = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,12) <p>SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA: 87,0% WEN+OBI: 81,6% OBI+CHB: 48,4% <p>PFS, podgrupa pacjentów z hipermutacją IgHV:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA vs ref. (CHB): średnia = 0,00 (95% CI: 0,00; 0,02) WEN+OBI vs ref. (CHB): średnia = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,07) OBI+CHB vs ref. (CHB): średnia = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,48) <p>SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> AKA: 65,1% WEN+OBI: 86,4% 	<p>dostępność, profil bezpieczeństwa, koszty i cele leczenia.</p> <p>Leczenie celowane stosowane w pierwszej linii leczenia CLL (w szczególności IBR, AKA, WEN w skojarzeniu z rytuksymabem/obinutuzumabem) wykazuje większą skuteczność kliniczną w porównaniu do chemioterapii lub chemioimmunoterapii, oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, korzystne efekty leczenia celowanego obserwowano bez względu na status mutacji genetycznych. Wśród ocenianych interwencji największymi korzyściami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa charakteryzował się AKA w skojarzeniu z OBI.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • OBI+CHB: 42,0% 	
			<p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs ref. (CHB): średnia = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,65) • WEN+OBI vs ref. (CHB): średnia = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,57) • OBI+CHB vs ref. (CHB): średnia = 0,22 (95% CI: 0,08; 0,61) 	
			<p>SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 10,2% • WEN+OBI: 81,3% • OBI+CHB: 49,2% 	
			<p>CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs ref. (CHB): średnia = 0,76 (95% CI: 0,05; 12,51) • WEN+OBI vs ref. (CHB): średnia = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,33) • OBI+CHB vs ref. (CHB): średnia = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,73) 	
			<p>SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 75,6% • WEN+OBI: 82,9% • OBI+CHB: 62,6% 	
			<p>AEs 3-4 stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA vs ref. (CHB): średnia = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,81) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • WEN+OBI vs ref. (CHB): średnia = 2,03 (95% CI: 0,99; 4,14) • OBI+CHB vs ref. (CHB): średnia = 2,44 (95% CI: 1,51; 3,94) 	
			<p>SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 99,6% • WEN+OBI: 36,3% • OBI+CHB: 22,9% 	
			<p>Średni wynik SUCRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA: 69,3% • WEN+OBI: 68,6% • OBI+CHB: 40,2% 	

- 1 metaanaliza przeprowadzona na podstawie zrekonstruowanych krzywych przeżycia, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) i wykorzystano funkcje przeżycia pochodzące z rozkładu log-normalnego, dla których uzyskano najlepsze dopasowanie, w analizach przyjęto horyzont czasowy równy 60 mies.;
- 2 na podstawie krzywej przeżycia ekstrapolowanej do 100 mies.
- 3 z uwagi na dostępność danych w analizie uwzględniono 5 badań RCT; metaanaliza przeprowadzona na podstawie zrekonstruowanych krzywych przeżycia, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) i wykorzystano funkcje przeżycia pochodzące z rozkładu log-normalnego, dla których uzyskano najlepsze dopasowanie, w analizach przyjęto horyzont czasowy równy 60 mies.;
- 4 metaanaliza przeprowadzona na podstawie zrekonstruowanych krzywych przeżycia, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) i wykorzystano funkcje przeżycia pochodzące z rozkładu log-normalnego, dla których uzyskano najlepsze dopasowanie, w analizach przyjęto horyzont czasowy równy 60 mies.;
- 5 w sieci uwzględniono wyłącznie badania RCT;
- 6 w sieci uwzględniono badania RCT (7 badań) oraz opublikowane porównanie pośrednie między badaniami;
- 7 autorzy przeglądu przedstawili również pochodzące z przeglądu *Daivids 2020* wyniki dla porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI przeprowadzonego za pomocą metaanalizy sieciowej, uwzględniającej porównania pomiędzy badaniami; w analizie PFS HR dla porównania AKA vs WEN+OBI wynosiło: 0,47 (95% CI: 0,24; 0,89);
- 8 przegląd *Chatterjee 2021* nie spełniał kryteriów włączenia do analizy własnej, ponieważ jego głównym celem była ocena efektywności kosztowej WEN+OBI w porównaniu z odpowiednimi komparatorami, a zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji do niniejszej analizy nie włączano publikacji mających na celu analizę efektywności kosztowej stosowanych interwencji;
- 9 do obliczenia wartości SUCRA dla zbiorczej analizy skuteczności wykorzystano wartości SUCRA przypisane poszczególnym interwencjom w wyniku przeprowadzonych metaanaliz sieciowych, w których oceniano PFS, OS, ORR oraz CR, w analizie skuteczności uwzględniono również akalabrutynib + obinutuzumab (wartość SUCRA: 0,8544, ranga 1) oraz ibrutynib + obinutuzumab (wartość SUCRA: 0,4456, ranga 4);
- 5 do obliczenia wartości SUCRA dla zbiorczej analizy toksyczności wykorzystano wartości SUCRA przypisane poszczególnym interwencjom w wyniku przeprowadzonych metaanaliz sieciowych, w których oceniano następujące AEs ≥ 3 stopnia: migotanie przedsionków, zakażenia, neutropenia, biegunka, im wyższy wynik przypisano danej interwencji SUCRA, tym większe było prawdopodobieństwo największego bezpieczeństwa (tj. mniejszej toksyczności) leczenia, w analizie toksyczności uwzględniono również akalabrutynib + obinutuzumab (wartość SUCRA: 0,4390, ranga 3) oraz ibrutynib + obinutuzumab (wartość SUCRA: 0,3243, ranga 6).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26 marca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 295 w Pubmed, 1488 w Embase oraz 346 w Cochrane (łącznie 2129). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 501.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1628) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1592 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 42;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 14;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 242.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (22), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (711), opracowania wtórne (561). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (36) rekordy, spośród których 23 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 2;
- nieprawidłowa interwencja: 1;
- nieodpowiednia populacja: 6;
- nieodpowiedni komparator: 9;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 5.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 10 abstraktów z doniesień konferencyjnych. Ponadto, uzyskano dodatkowe informacje odnośnie analizy MAIC prezentowanej w jednym z analizowanych abstraktów, od firmy AstraZeneca (prezentacja programu PowerPoint, dane w pliku). Dodatkowo, w ramach przeglądu referencji odnalezionych publikacji, zidentyfikowano jedną dodatkową publikację prezentującą dodatkowe wyniki dla uwzględnianego badania. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

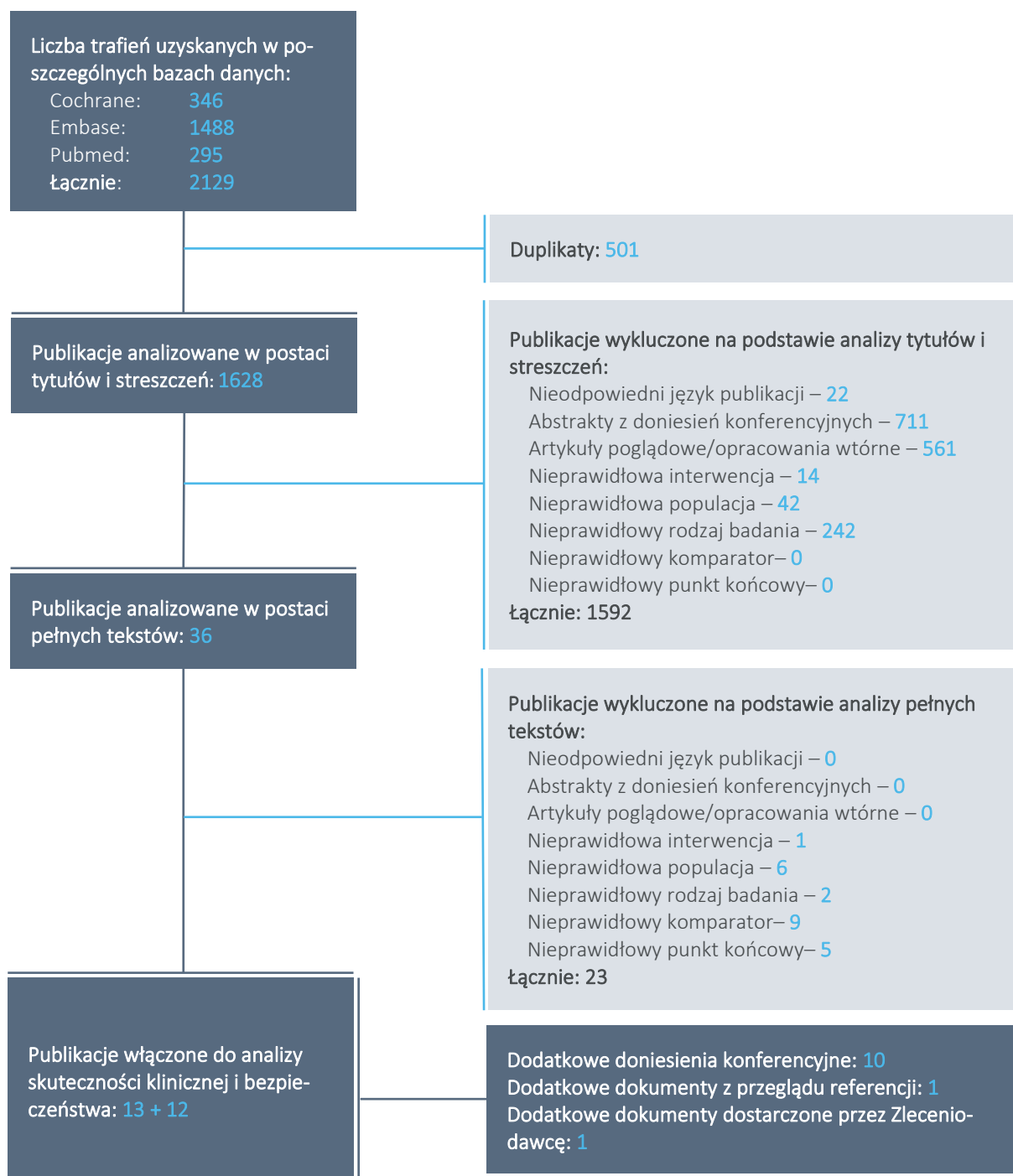
Do raportu włączono więc 13 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 12 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych publikacji):

- 7 publikacji oceniających badania dotyczące akalabrutynibu, w tym:
 - 3 publikacje opisujące badanie z randomizacją *ELEVATE-TN*, porównujące akalabrutynib z terapią obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem: *Sharman 2020* (główna publikacja), *Sharman 2022* (uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji) oraz *Sharman 2023* (dodatkowa analiza Q-TWIST) oraz 4 doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a*, *Sharman 2023a*, *Walker 2021*, *Gaitonde 2022*;
 - 1 publikację opisującą prospektywne badanie jednoramienne *ACE-CL-001*: *Byrd 2021* oraz doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*;
 - 3 publikacje przedstawiające retrospektywne analizy (na podstawie rejestrów medycznych) dla akalabrutynibu: *Jacobs 2024*, *Lu 2023*, *Roeker 2023*;
- 4 publikacje i 1 doniesienie konferencyjne opisujące badanie z randomizacją *CLL14*, oceniające komparator (wenetoklaks w skojarzeniu z obunituzumabem), pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego z akalabrutynibem: *Fischer 2019* (główna publikacja), *Al-Sawaf 2020*, *Al-Sawaf 2021* (wyniki w dłuższych okresach obserwacji), *Al-Sawaf 2023* (wyniki po 5 latach obserwacji), oraz doniesienie *Al-Sawaf 2023a* (doniesienie konferencyjne i prezentacja), gdzie przedstawiono wyniki po 6 latach obserwacji;
- 2 publikacje opisujące badanie z randomizacją *GLOW*, pozwalające na porównanie pośrednie akalabrutynibu z ibrutynibem skojarzonym z wenetoklaksem: *Kater 2022* (odnaleziona w wyniku przeglądu referencji) oraz *Niemann 2023*, a także abstrakt *Moreno 2023*;
- 1 opracowanie *Davids 2021* i 1 doniesienie konferencyjne *Davids 2021a*: analiza MAIC pozwalająca na dopasowane porównanie akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem;

- 2 doniesienia konferencyjne: *Kittai 2023* i *Alan 2023*, oraz materiały dostarczone przez firmę AstraZeneca (*AZ 2024*): analiza MAIC pozwalająca na dopasowane porównanie akalabrutynibu z zanubrutynibem.

Ze względu na różnice w grupach kontrolnych nie było możliwości wykonania jednowęzłowego porównania pośredniego z ZAN. Proces wyszukiwania badań pierwotnych podsumowano także na schemacie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Akalabrutynib vs obinutuzumab + chlorambucyl (komparator dodatkowy): badanie RCT ELEVATE-TN

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu (AKA) w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabem + chlorambucylem (OBI+CHB) stosowane w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej – *ELEVATE-TN*. Do badania kwalifikowano chorych z CLL, bez względu na status mutacji genetycznych o znanym znaczeniu prognostycznym, a populacja docelowa niniejszej analizy (pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL bez mutacji wysokiego ryzyka, tj. bez delecji 17p, bez mutacji *TP53*, ze zmutowanym *IgHV*) stanowiła podgrupę wyróżnioną w populacji ogólnej badania. Należy jednak zaznaczyć, że dla części punktów końcowych autorzy badania przeprowadzili analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na status mutacji genetycznych, ponadto, obecność delecji 17p była jednym z czynników stratyfikacyjnych wykorzystanych w procesie randomizacji. Informacje na temat metodyki badania oraz wyniki pierwotnej analizy (zaplanowana analiza *interim*, mediana okresu obserwacji 28,3 miesiąca) zaczerpnięto z publikacji *Sharman 2020*. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji odnaleziono w publikacji *Sharman 2022* (mediana okresu obserwacji 46,9 mies.) oraz w doniesieniach konferencyjnych *Sharman 2022a* (mediana obserwacji: 58,2 mies) i *Sharman 2023a* (mediana: 74,5 mies.). Wykorzystano także dane z dokumentu EPAR, w którym poszukiwano dodatkowych danych dla punktów końcowych ocenianych w analizie pierwotnej (*EPAR 2020*). Ponadto, do analizy włączono publikacje i doniesienia konferencyjne, w których odnaleziono dodatkowe wyniki, istotne dla niniejszej analizy, w tym ocenę jakości życia na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów (tzw. punkty końcowe oceniane przez pacjentów, PROs, z ang. *Patient-reported outcomes*). Informacje o zakresie danych dostępnych w poszczególnych pracach źródłowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *ELEVATE-TN* uwzględnione w analizie.

Źródła	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana	Dane
<i>Sharman 2020</i>	08.02.2019	28.3 mies.	metodyka badania; wyniki zaplanowanej analizy <i>interim</i> , ocena pierwszorzędownego punktu końcowego (PFS oceniane przez IRC) oraz drugorzędowych punktów końcowych (PFS oceniane przez badacza, ORR oceniane przez IRC, ORR oceniane przez badacza, OS, TTNT i inne); analiza bezpieczeństwa

Źródła	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana	Dane
<i>EPAR 2020</i>			dodatkowe dane do ocenianych pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych
<i>Sharman 2022</i>	11.09.2020	46,9 mies.	uaktualniona ocena skuteczności i bezpieczeństwa AKA vs OBI+CHB, w czteroletniej obserwacji
doniesienie konferencyjne <i>Sharman 2022a</i>	01.10.2021	58,2 mies.	uaktualniona ocena skuteczności i bezpieczeństwa AKA vs OBI+CHB, w pięcioletniej obserwacji
doniesienie konferencyjne <i>Sharman 2023a</i>	03.03.2023	74,5 mies.	uaktualniona ocena skuteczności i bezpieczeństwa AKA vs OBI+CHB, w sześcioletniej obserwacji
doniesienie konferencyjne <i>Walker 2021</i>	bd.	96 tyg.	ocena jakości życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PROs)
<i>Sharman 2023</i>	bd.	47 mies.	analiza czasu bez toksyczności i objawów, skorygowanego o jakość życia (Q-TWiST)
doniesienie konferencyjne <i>Gaitonde 2022</i>	bd.	47 mies.	dodatkowa analiza OS
protokół badania	nd.	nd.	dodatkowe informacje na temat metodyki badania

Próba *ELEVATE-TN* było randomizowanym, wielośrodkowym, badaniem 3 fazy, które było prowadzone bez zaślepienia. W badaniu uczestniczyło 9 ośrodków z Polski, w których włączono 59 chorych (16%). W próbie oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania akalabrutynibu w monoterapii (AKA), terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI) oraz terapii obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zgodnie z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) wymagali rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem nie stanowił interwencji istotnej dla niniejszej analizy, w związku z czym w niniejszym rozdziale opisano jedynie porównanie ocenianej interwencji – akalabrutynibu w monoterapii z komparatorem – obinutuzumabem + chlorambucylem (porównanie AKA vs OBI+CHB). Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania *ELEVATE-TN*, AKA vs OBI+CHB (*Sharman 2020*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	74,5 miesiąca (zakres: 0,0-89,0) [^]	Tak	AKA: 179 OBI+CHB: 177	analiza skuteczności: populacja ITT analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ^{^^}	142 (w 18 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce)	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca

[^] najdłuższy dostępny okres obserwacji (data odcięcia danych: 03.03.2023 r.), wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Sharman 2023a*;

^^ populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie było sponsorowane przez firmę Acerta Pharma członka grupy AstraZeneca. Badanie zostało zarejestrowane na stronie www.clinicaltrials.gov i otrzymało numer NCT02475681.

Pacjenci zostali poddani randomizacji do trzech grup w stosunku 1:1:1, otrzymujących odpowiednio akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA), terapię skojarzoną akalabrutynib + obinutuzumab (AKA+OBI) oraz obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHB). Proces randomizacji przeprowadzono centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/sieciowych, z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: status delekcji 17p (obecna vs nieobecna), stan sprawności wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region). Pacjenci i badacze nie byli zaślepieni pod względem stosowanej interwencji. Jednak okresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa była prowadzona przez niezależny komitet monitorujący, a dane dotyczące progresji choroby i odpowiedzi na leczenie w analizie pierwotnej oceniała zaślepiena niezależna komisja (IRC, z ang. *independent review committee*). Ponadto sponsor badania nie przeprowadzał żadnych zagregowanych analiz w podziale na leczone grupy do momentu, aż IRC pozostawała zaślepiena.

W badaniu testowano model *superiority*. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) oceniane przez IRC, zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów iwCLL 2008 lub zgonu w porównaniu terapii skojarzonej AKA+OBI vs OBI+CHB. Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: PFS oceniane przez IRC dla porównania AKA vs OBI+CHB oraz PFS oceniane przez badaczy. Oceniano także: ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*) definiowaną jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną, odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (z ang. *nodular partial response*) lub odpowiedzią częściową; czas do następnej linii leczenia (TTNT, z ang. *time to next treatment*, czas od randomizacji do wprowadzenia terapii CLL niezgodnej z protokołem, pierwszej dawki monoterapii AKA [cross-over z grupy OBI+CHB] lub zgonu pacjenta), przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny), eradykację minimalnej choroby resztkowej, jakość życia (punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs) i inne.

Wymaganą liczebność próby w badaniu obliczono przy założeniu hazardu względnego PFS wg oceny niezależnej komisji IRC równego 0,60 dla grupy pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną AKA+OBI względem OBI+CHB. Przyjmując wykładniczy rozkład czasu występowania zdarzeń PFS oszacowano,

że wystąpienie 167 zdarzeń zapewni moc statystyczną na poziomie 90% dla analizy końcowej przy założeniu istotności wynoszącej $\alpha = 0,05$ z wykorzystaniem dwustronnego testu log-rank.

Zaplanowano przeprowadzenie analizy *interim* po upływie 24 miesięcy od momentu randomizacji lub po wystąpieniu 111 zdarzeń w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – progresji w ocenie IRC lub zgonu (liczba zaplanowanych zdarzeń warunkujących przeprowadzenie analizy *interim* stanowiła 67% planowanej w analizie głównej liczby zdarzeń). Zgodnie z protokołem, dopuszczano wczesne przerwanie badania w sytuacji stwierdzenia braku skuteczności (*futility*) lub istotnej wyższości (*superiority*) AKA+OBI względem OBI+CHB, w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. We wszystkich analizach wykorzystano testy dwustronne. W celu oszacowania kryteriów warunkujących wcześniejsze zakończenie badania wykorzystano funkcję rozkładu wartości alfa Lan DeMetsa opartą na granicach O'Brien-Fleminga (z ang. *The Lan-DeMets alpha-spending function based on the O'Brien-Fleming boundaries*). Ocena wyższości terapii skojarzonej AKA+OBI nad terapią OBI+CHB dla analizy *interim* i końcowej została przeprowadzona odpowiednio na poziomach istotności wynoszących $\alpha_1 = 0,012$ i $\alpha_2 = 0,046$. Natomiast dla analizy *interim* – jako kryterium wcześniejszego zakończenia badania z powodu braku skuteczności (*futility*) został przyjęty poziom istotności statystycznej $p = 0,396$. W sytuacji stwierdzenia istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami AKA+OBI vs OBI+CHB w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, zaplanowano hierarchiczne testowanie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w następującej sekwencji: PFS (ocena IRC): AKA vs OBI+CHB, ORR (ocena IRC): AKA+OBI vs OBI+CHB, ORR (ocena IRC): AKA vs OBI+CHB, OS: AKA+OBI vs OBI+CHB, OS: AKA vs OBI+CHB.

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

Przebieg pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii (AKA) lub obinutuzumabem + chlorambucylem (OBI+CHB) w ramach badania *ELEVATE-TN* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przebieg pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*; AKA vs OBI+CHB.

Status	AKA, n (%*)	OBI+CHB, n (%*)
Skryning, randomizacja i otrzymanie leczenia (<i>Sharman 2020</i>)		
Skryning		675 ¹
Wykluczenie z powodu niespełnienia kryteriów selekcji		140
Randomizacja ²	179 (100%)	177 (100%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Status	AKA, n (%*)	OBI+CHB, n (%*)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,6%)	5 (2,8%)
Nieotrzymanie leczenia		
Zgon	0 (0,0%)	2 (1,1%)
Niespełnienie kryteriów selekcji	0 (0,0%)	1 (0,6%) ³
Nieotrzymanie leczenia ogółem	1 (0,6%)	8 (4,5%)
Pacjenci, którzy otrzymali leczenie ⁴	179 (100%)	169 (95,5%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)		
AEs	16 (8,9%)	25 (14,1%)
Progresja choroby	7 (3,9%)	3 (1,7%)
Decyzja badacza	5 (2,8%)	1 (0,6%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Zakończenie leczenia		
Utrata z obserwacji	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Zgon	3 (1,7%)	1 (0,6%)
Decyzja pacjenta	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Z powodu zespołu Richtera	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Z powodu przerwy w leczeniu >28 dni	1 (0,6%) ⁵	0 (0,0%)
Zakończenie leczenia ogółem	36 (20,1%)	32 (18,1%)
Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych	142 (79,3%)	0 (0,0%)
Ukończenie zaplanowanego schematu leczenia	nd. ⁶	137 (77,4%)
Cross-over do monoterapii AKA z powodu wystąpienia centralnie potwierdzonej progresji choroby	nd.	45 (25,4%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)		
Zgon	7 (3,9%) ⁷	3 (1,7%) ⁸
AEs	22 (12,3%)	26 (14,7%)
Utrata z obserwacji	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Zakończenie leczenia		
Progresja choroby	14 (7,8%)	3 (1,7%)
Wycofania zgody na udział w badaniu	2 (1,1%)	6 (3,4%)
Decyzja badacza	6 (3,4%)	0 (0,0%)
Inne	3 (1,7%) ⁹	1 (0,6%) ¹⁰
Zakończenie leczenia ogółem	55 (30,7%)	40 (22,6%)
Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych	124 (69,3%)	0 (0,0%)
Ukończenie zaplanowanego schematu leczenia	nd. ⁶	137 (77,4%)
Cross-over do monoterapii AKA z powodu wystąpienia progresji choroby	nd.	69 (39,0%)
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)		
Zgon	12 (6,7) ¹¹	3 (1,7) ¹²
AEs	28 (15,6)	25 (14,1)

Status	AKA, n (%*)	OBI+CHB, n (%*)
Utrata z obserwacji	1 (0.6)	1 (0.6)
Progresja choroby	18 (10.1)	3 (1.7)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3 (1.7)	6 (3.4)
Decyzja badacza	8 (4.5)	0
Inne	2 (1.1) ¹³	2 (1.1) ¹⁴
Zakończenie leczenia ogółem	72 (40,2%) ¹¹	40 (22,6%) ¹²
Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych	107 (59,8%)	0 (0,0%)
Ukończenie zaplanowanego schematu leczenia	nd.	137 (77,4%)
Cross-over do monoterapii AKA z powodu wystąpienia progresji choroby	nd.	72 (41%)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)		
Zgon	16 (8,9%)	3 (1,7%)
AEs	32 (17,9%)	25 (14,1%)
AEs związane z leczeniem AKA	13 (7,3%)	nd.
Utrata z obserwacji	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Progresja choroby	25 (14,0%)	4 (2,3%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	3 (1,7%)	6 (3,4%)
Decyzja badacza	13 (7,3%)	0 (0,0%)
Inne	5 (2,8%)	2 (1,1%)
Zakończenie leczenia ogółem	95 (53,1%)	41 (23,2%)
Kontynuacja leczenia w momencie daty odcięcia danych	84 (46,9%)	0 (0,0%)
Ukończenie zaplanowanego schematu leczenia	nd. ⁶	136 (76,8%)
Cross-over do monoterapii AKA z powodu wystąpienia progresji choroby	nd.	79 (44,6%) ¹⁵

- 140 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, pozostałych 535 pacjentów poddano randomizacji do trzech grup w stosunku 1:1:1; do grupy AKA włączono 179 chorych (opisywane w niniejszej analizie), OBI+CHB – 177 chorych (opisywane w niniejszej analizie), AKA+OBI – 179 chorych (nie opisano w niniejszej analizie);
- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali uwzględnieni w analizie skuteczności;
- pacjent został poddany randomizacji, ale później okazało się, że miał chłoniaka z komórek płaszczą;
- wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie (co najmniej jedną dawkę leku) zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa.
- z uwagi na występującą trombocytopenię 4. stopnia, a następnie identyfikację zmian w jelitach i perforację jelit;
- w grupie AKA stosowano leczenie ciągle, kontynuowane do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, nie określono z góry zaplanowanego schematu leczenia;
- z powodu zdarzeń niepożądanych (n=6) lub incydentu naczyniomózgowego (n=1);
- w tym decyzja pacjenta (n=1), diagnoza CML (n=1) wstrzymanie leczenia z powodu obrzęku płamki oraz rozpoznanie nowej zmiany nowotworowej w płucach przy ponownym włączaniu leczenia (n=1);
- niespełnienie kryteriów selekcji stwierdzone przez sponsora po randomizacji (n=1);
- z powodu zdarzeń niepożądanych (n=10 lub incydentu naczyniomózgowego (n=1);
- z powodu zdarzeń niepożądanych (n=2) lub zatrzymania krążenia (n=1);
- w tym decyzja pacjenta (n=1) oraz rozwój raka płuc (n=1);
- z powodu niespełnienia kryteriów selekcji (stwierdzone przez sponsora po randomizacji, n=1) oraz stanu sprawności (n=3);
- wśród 79 pacjentów, którzy przeszli na monoterapię AKA, do daty odcięcia danych 32 chorych (40,5%) zakończyło leczenie AKA z powodu: progresji choroby (16,5%, n=13), AEs (12,7%, n=10), zgonu (3,8%, n=3), wycofania zgody na udział w badaniu (1,3%, n=1), decyzji badacza (1,3%, n=1) lub innych przyczyn (5,1%, n=4).

W ramach skryningu 675 pacjentów oceniano pod kątem spełnienia kryteriów selekcji do badania, z czego ostatecznie 535 chorych (79,3%) zostało poddanych randomizacji. W jej wyniku do grupy AKA+OBI (nieopisywanej w niniejszej analizie) przydzielono 179 pacjentów, do grupy AKA – 179, natomiast do grupy OBI+CHB – 177 chorych. Co najmniej jedną dawkę leku otrzymało 179 (100%) chorych włączonych do grupy AKA i 169 (95,5%) chorych przydzielonych do grupy OBI+CHB. W całym analizowanym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) leczenie zakończyło 53,1% pacjentów w grupie AKA, pozostali chorzy (46,9%) w momencie ostatniej daty odcięcia danych (03.03.2023) kontynuowali terapię akalabrutynibem. Z kolei w grupie kontrolnej cały zaplanowany schemat terapii OBI+CHB ukończyło 76,8% pacjentów, a przedwczesne zakończenie leczenia odnotowano u 23,2% chorych. W obu analizowanych grupach najczęstszą przyczyną przerwania terapii było występowanie zdarzeń niepożądanych, odpowiednio 17,9% w grupie AKA i 14,1% w grupie OBI+CHB. Z obserwacji utracono tylko po 1 pacjencie w każdej z grup. Do pozostałych przyczyn przerwania leczenia odnotowanych w grupach AKA vs OBI+CHB należały: progresja choroby (odpowiednio 14,0% vs 2,3%), wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu (1,7% vs 3,4%), decyzja badacza (7,3% vs 0,0%) i inne (2,8% vs 1,1%). Dodatkowo, na podstawie danych z krótszego okresu obserwacji (mediana 28,3 mies.) można stwierdzić, że 55 (31%) ze 177 chorych w grupie OBI+CHB wymagało kolejnej linii terapii i 45 z nich (82%) przeszło (z ang. *crossed-over*) na monoterapię AKA z uwagi na potwierdzoną przez IRC progresję choroby. W całym analizowanym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) odsetek pacjentów z grupy OBI+CHB, którzy przeszli na terapię akalabrutynibem wynosił 44,6% (n = 79), przy czym po przeprowadzeniu analizy pierwotnej (mediana obserwacji 28,3 mies.) kryterium wymaganym do zakwalifikowania pacjenta do *cross-over* do monoterapii AKA było stwierdzenie progresji choroby w ocenie prowadzonej przez badacza.

Jakość próby *ELEVATE-TN* oceniano wg skali Jadada. Randomizację przeprowadzono i opisano w sposób prawidłowy, przedstawiono opis wykluczeń pacjentów z badania. Punktów nie przyznano z powodu braku zaślepienia – oceniane badanie było próbą otwartą (*open-label*), w której pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji. W związku z powyższym, badanie *ELEVATE-TN* zostało ocenione na 3 punkty na 5 możliwych. Ocena w skali Jadada wraz z komentarzami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>ELEVATE-TN</i>	3 (R2;B0;W1)	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup AKA+OBI vs AKA vs OBI+CHB, przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/sieciowych (IVRS/IWRS); wykorzystano następujące czynniki stratyfikacji: status delekcji 17p (obecna vs nieobecna), stan sprawności wg ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Płn. vs Europa Zachodnia vs inne)	Zaślepienie: nie, pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji. w momencie analizy <i>intereim</i> ocena progresji i odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez niezależną komisję (IRC)	Tak, przedstawiono na wykresie

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

Tabela 12. Podsumowanie oceny jakości badania *ELEVATE-TN* według skali ROB2.

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

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentów przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 1:1:1, randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem centralnego internetowego i głosowego systemu komputerowego. Dodatkowo, wprowadzono stratyfikację randomizacji względem następujących czynników: status delekcji 17p (obecna vs nieobecna), stan sprawności wg skali ECOG (wynik: 0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region). Z uwagi na poprawny opis randomizacji, prawidłową metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od

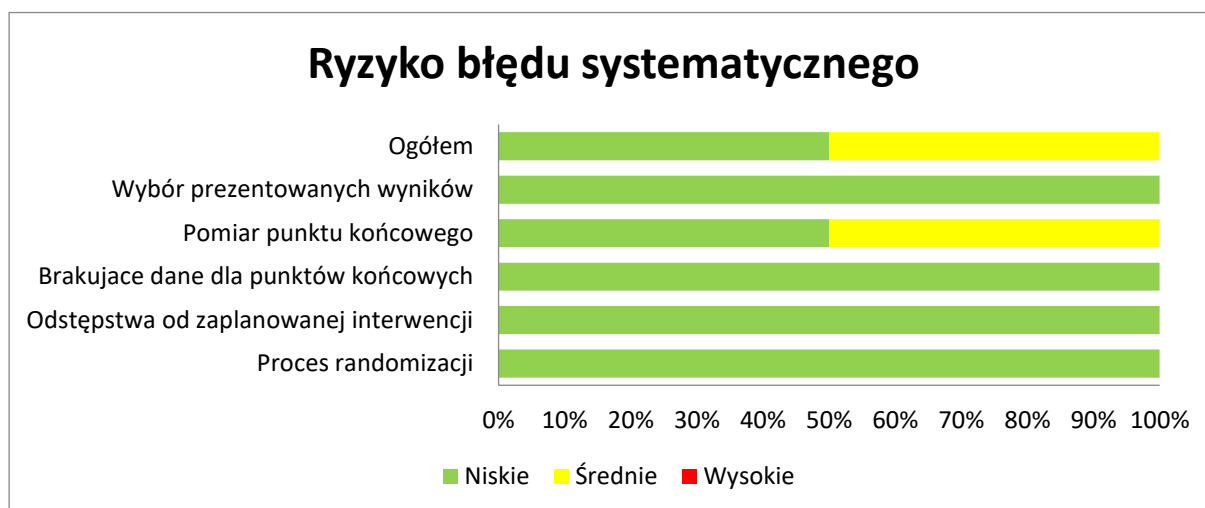
zaplanowanej interwencji. Pomimo braku zaślepienia pacjentów i badaczy, przypadki odstępstw od zaplanowanej interwencji, niezgodnych z protokołem badania, były nieliczne, najczęściej nie wynikały one z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z zasadą ITT – w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji. Z obserwacji utracono po jednym pacjencie z obu opisywanych w niniejszej analizie grup (dane dla najdłuższego okresu obserwacji). Pomimo braku zaślepienia w badaniu ryzyko związane z oceną głównych punktów końcowych oceniono jako niskie – OS i TTNT są obiektywnymi punktami końcowymi, w analizie pierwotnej podstawowym sposobem oceny PFS oraz odpowiedzi na leczenie była ocena prowadzona przez niezależną komisję (IRC), zaślepioną względem stosowanej interwencji. W przypadku analiz PFS, ORR i MRD ocenianych przez badaczy, a także oceny bezpieczeństwa ryzyko określono jako średnie. Należy jednak zaznaczyć, że w ocenie progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz eradykacji minimalnej choroby resztkowej badacze wykorzystywali powszechnie stosowane kryteria iwCLL, które w dużej części oparte są na obiektywnych parametrach laboratoryjnych, co ograniczało prawdopodobieństwo wpływu braku zaślepienia na ocenę wymienionych punktów końcowych. Nie stwierdzono również, by przedstawione zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania oraz plan analizy statystycznej, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Przedstawiona powyżej ocena RoB2 dotyczy analiz przeprowadzonych w populacji ITT. Populację docelową niniejszej analizy wyróżniono jako podgrupy populacji ogólnej niniejszego badania. Pacjenci ze zmutowanym *IgHV* stanowili 33,5% pacjentów z grupy AKA i 34,5% z grupy OBI+CHB, w związku z czym analiza przeprowadzona dla tych chorych może być obciążona większym ryzykiem błędu systematycznego w porównaniu do populacji ogólnej. Druga podgrupa docelowa, czyli pacjenci bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, to odpowiednio 87,2% grupy AKA oraz 75,9% grupy OBI+CHB. Dodatkowo należy zaznaczyć, że obecność lub brak del17p była w analizowanej próbie czynnikiem stratyfikacyjnym. W związku z tym dla tej podgrupy ryzyko błędu systematycznego powinno być zbliżone jak dla populacji ogólnej. Zauważenia wymaga również, że na zmniejszenie wiarygodności analizy OS może wpływać dodatkowo fakt, że po wystąpieniu progresji choroby dopuszczano *cross-over* pacjentów z grupy OBI+CHB na monoterapię AKA, a w najdłuższym okresie obserwacji na leczenie akalabrutynibem przeszło 44,6% pacjentów z grupy OBI+CHB. W obu wspomnianych podgrupach nieznana jest wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna, a także przepływ pacjentów w ich obrębie, więc jest prawdopodobne, że ocena

ryzyka błędu systematycznego w zakresie randomizacji, jak i brakujących danych, mogłaby dla nich być niższa niż w populacji ITT.

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

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



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby *ELEVATE-TN* włączono nieleczonych wcześniej pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, wymagającą leczenia zgodnie z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL). Kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub > 18 i < 65 lat, u których dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min (oszacowany wg wzoru Cockcroft-Gaulta) i/lub wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6. Pacjenci włączani do badania musieli mieć aktywną chorobę, spełniającą kryteria dla rozpoczęcia leczenia, zgodnie z wytycznymi iwCLL z 2008 r. Wymagano stwierdzenia masywnej, postępującej lub objawowej splenomegalii lub limfadenopatii, szybko postępującej limfocytozy, cytopenii autoimmunologicznych lub występowania objawów ogólnych. Dodatkowo, chorzy powinni mieć stopień sprawności równy 0, 1 lub 2 wg ECOG oraz powinni mieć prawidłową czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek, definiowaną za pomocą odpowiednich wartości parametrów laboratoryjnych.

Z udziału w próbie dyskwalifikowało pacjentów jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL, przy czym dozwolona była wcześniejsza radioterapia miejscowa. Kryterium wykluczenia była także brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH) pozwalającej na stwierdzenie obecności delecji 17p lub jej braku (wykorzystane jako czynnik stratyfikacyjny) oraz odsetek komórek z delecją. Kolejnymi czynnikami uniemożliwiającymi udział pacjentów w próbie były choroby współtowarzyszące, takie jak: chłoniak lub białaczka OUN, białaczka prolimfocytowa, zespół Richtera (w wywiadzie lub aktualnie podejrzewany), nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem przypadków wymienionych w protokole badania), duży zabieg chirurgiczny lub szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku oraz stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K. Z udziału w badaniu wyłączano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią, uczestników innych badań klinicznych lub osoby z chorobami zagrażającymi życiu lub ze stanem chorobowym i dysfunkcją narządów, które w opinii badacza mogły zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócić jego udział w badaniu.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania *ELEVATE-TN* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej następujące kryteria diagnostyczne (iwCLL): <ul style="list-style-type: none"> – Monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koekspresją ≥ 1 markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5 – Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów we krwi – Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l ($5000/\mu\text{l}$) we krwi obwodowej (w dowolnym momencie od diagnozy) ▪ Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iw-CLL 2008 dla rozpoczęcia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> – Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina $< 10\text{g/dl}$) i/lub trombocytopenii (PLT $< 100000/\mu\text{l}$) – Masywne (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony – Masywne powiększenie węzłów chłonnych (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona) ▪ Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia</p> <p>– Postępująca limfocytoza ze wzrostem liczby limfocytów >50% w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>) <6 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi <30×10⁹/l (30000/μl) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr określający wskazania do leczenia. Ponadto wymagane jest wykluczenie czynników powodujących limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych innych niż CLL (np. infekcje)</p> <p>– Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię</p> <p>– ≥1 z niżej wymienionych objawów konstytucyjnych udokumentowanych w karcie pacjenta (z dodatkowym obiektywnym potwierdzeniem, tam, gdzie to zasadne):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Niezamierzona utrata masy ciała ≥10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu ✓ Znaczne zmęczenie (stan sprawności ECOG 2, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności) ✓ Gorączka >100,5°F lub 38,0°C przez ≥2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia ✓ Nocne poty trwające >1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia 	
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> – ≥ w wieku ≥65 lat lub – > w wieku >18 i < 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6 ✓ klirens kreatyniny 30-69 ml/min (wg wzoru Cockcroft-Gaulta) ▪ Stan sprawności wg ECOG 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zdefiniowano
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> - ANC ≥ 750 komórek/μl ($0,75 \times 10^9/\text{l}$) albo ≥ 500 komórek/μl ($0,50 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną - Liczba PLT ≥ 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, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji - AST i ALT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ - Szacunkowy CrCl ≥ 30 ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub stwierdzenie w wywiadzie lub aktualne podejrzenie zespołu Richtera ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenie hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika) ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak sterydy wziewny stosowany w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek) ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: <ul style="list-style-type: none"> - Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego - Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry - Odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby ▪ Poważna choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakakolwiek choroba serca lub 4 wg NYHA lub QTc >480 ms podczas skryningu ▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit ▪ Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stan zdrowia umożliwiający leczenie ambulatoryjne, odpowiednią diagnostykę laboratoryjną oraz ocenę radiologiczną ▪ Kobiety w wieku reprodukcyjnym, aktywne seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce skojarzonej terapii obinutuzumabu i chlorambucylu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy ▪ Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później ▪ Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie terapii i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych 	

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylne leczenie przeciwniektoryjne</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie ▪ Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C: <ul style="list-style-type: none"> – Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B – Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda) ▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumonom) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol) ▪ Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A ▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Cięża lub karmienie piersią ▪ Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *ELEVATE-TN* były zbliżone w analizowanych grupach. Mediana wieku w grupie AKA wynosiła 70 lat, a w grupie kontrolnej – 71 lat, 84,4 % chorych w grupie AKA oraz 86,4% chorych w grupie OBI+CHB było w wieku ≥ 65 lat. Wśród 28 pacjentów w grupie AKA oraz 24 pacjentów w grupie OBI+CHB pacjentów w wieku < 65 lat, wynik w skali CIRS – G > 6 pkt spełniający kryterium współchorobowości odnotowano odpowiednio u 21 oraz 15 chorych, a klirens kreatyniny 30-69 ml/min odpowiednio u 4 i 7 pacjentów (przez błąd podczas rekrutacji do każdej z analizowanych grup włączono 4 pacjentów tym przedziale wiekowym niespełniających żadnego z wymaganych kryteriów współchorobowości). Ponad połowa analizowanych pacjentów była mężczyznami (AKA vs OBI+CHB, 62,0% vs 59,9%), a największy odsetek chorych zamieszkiwał Amerykę Północną (AKA vs OBI+CHB, 39% vs 35%). Prawie wszyscy chorzy mieli dobry stan sprawności definiowany jako wynik 0 lub 1 według skali ECOG – 92,2% w grupie AKA oraz 94,4% w grupie OBI+CHB).

W ocenie rokowania wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego, CLL-IPI (z ang. *international prognostic index*), uwzględniającego stadium zaawansowania choroby, wiek, obecność mutacji *IgHV*, stężenie β -2-mikroglobuliny w surowicy oraz obecność mutacji del17p i/lub *TP53*, u większości pacjentów stwierdzono chorobę wysokiego ryzyka (wynik CLL-IPI: 4-6), było to 74,9% chorych w grupie AKA oraz 67,2% w grupie terapii skojarzonej OBI+CHB. Odsetek pacjentów z chorobą w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego (wg klasyfikacji Rai) wynosił 49,2% w grupie AKA oraz 44,1% w grupie OBI+CHB.

Wśród parametrów ocenianych wyjściowo u pacjentów włączonych do badania były cechy wysokiego ryzyka genetycznego. Delecja 17p występowała u 8,9% w grupie AKA i 9,0% pacjentów w grupie OBI+CHB, a mutacja genu *TP53* odpowiednio u 10,6% i 11,9% chorych. Występowanie jednej z wymienionych mutacji odnotowano łącznie u 12,8% chorych leczonych akalabrutynibem oraz u 14,1% chorych otrzymujących OBI+CHB. Odsetek pacjentów z niezmutowanym statusem genów *IgHV* był równy 66,5% w grupie AKA i 65,5% w grupie kontrolnej, a delecja 11q występowała odpowiednio u 17,3% oraz 18,6% chorych. Co najmniej jedną z ocenianych cech wysokiego ryzyka genetycznego (delecja 17p, delecja 11q, mutacja genu *TP53* lub niezmutowany *IgHV*) odnotowano u 72% chorych leczonych AKA oraz u 73% pacjentów w grupie kontrolnej.

W momencie rozpoczęcia badania jakakolwiek cytopenia występowała u 47,5% chorych w grupie AKA oraz u 43,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Najczęściej obserwowano obniżone stężenie hemoglobiny $\leq 11,0$ g/dl, które występowało u 38,0% chorych leczonych AKA vs 39,0% chorych otrzymujących OBI+CHB. Obniżoną liczbę płytek krwi ≤ 100 tys./ μ l oraz bezwzględną liczbę neutrofilów ≤ 1500 / μ l odnotowano odpowiednio u 18,4% i 5,6% chorych w grupie AKA oraz u 19,2% i 2,8% w grupie OBI+CHB.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano obniżenie klirensu kreatyniny < 60 ml/min był równy 26,8% w grupie AKA oraz 31,6% w grupie OBI+CHB, a mediana klirensu kreatyniny wynosiła odpowiednio 75 i 70 ml/min. Mediana wyniku w skali oceniającej obciążenie chorobami współistniejącymi, CIRS-G wynosiła 6,0 w grupie monoterapii akalabrutynibem oraz 5,5 w grupie OBI+CHB.

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

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów, AKA vs OBI+CHB, badanie *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Charakterystyka wyjściowa		AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177
Wiek [lata]			
Mediana (IQR)		70,0 (66,0; 75,0)	71,0 (67,0; 76,0)
Podgrupa wiekowa, n (%)	≥ 75	50 (27,9%)	52 (29,4%)
	≥ 65	151 (84,4%)	153 (86,4%)
	< 65	28 (15,6%)	24 (13,6%)
Współchorobowość, n (%)¹			
Kryterium współ- chorobowości wy- magane u pacjentów w wieku < 65 lat	Klirens kreatyniny 30-69 ml/min	4 (2,2%)	7 (4,0%)
	Wynik w skali CIRS – G > 6	21 (11,7%)	15 (8,5%)
	Dowolne z dwóch powyższych	24 (13,4%) ²	20 (11,3%) ²
Płeć, n (%)			
Kobiety		68 (38,0%)	71 (40,1%)
Mężczyźni		111 (62,0%)	106 (59,9%)
Pochodzenie etniczne, n (%)			
Pochodzenie hiszpańskie lub latynoskie		11 (6%)	11 (6%)
Pochodzenie inne niż hiszpańskie lub la- tynoskie		156 (87%)	156 (88%)
bd.		12 (7%)	10 (6%)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	70 (39%)	61 (35%)
Ameryka Południowa	8 (5%)	7 (4%)
Europa Zachodnia	42 (24%)	52 (29%)
Europa Centralna i Wschodnia	46 (26%)	40 (23%)
Australia i Nowa Zelandia	13 (7%)	17 (10%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0-1	165 (92,2%)	167 (94,4%)
2	14 (7,8%)	10 (5,6%)
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny, CLL-IPI, n (%)		
0-1 (niskie ryzyko)	4 (2,2%)	5 (2,8%)
2-3 (średnie ryzyko)	18 (10,1%)	25 (14,1%)
4-6 (wysokie ryzyko)	134 (74,9%)	119 (67,2%)
7-10 (bardzo wysokie ryzyko)	20 (11,2%)	23 (13,0%)
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai, n (%)		
0	0 (0,0%)	1 (0,6%)
I	48 (26,8%)	50 (28,2%)
II	44 (24,6%)	48 (27,1%)
III	51 (28,5%) ³	40 (22,6%)
IV	37 (20,7%)	38 (21,5%)
Pozostała charakterystyka kliniczna choroby		
Choroba masywna (<i>bulky disease</i>) ≥ 5 cm, n (%) (<i>Sharman 2022</i>)	68 (38,0%)	54 (30,5%)
Czas od wstępnej diagnozy, mediana (IQR) [mies.]	24,4 (7,0; 30,7)	30,7 (9,4; 64,2)
Cechy wysokiego ryzyka genetycznego, n (%)		
Delecja chromosomu 17p13.1	16 (8,9%)	16 (9,0%)
Delecja chromosomu 11q 22.3	31 (17,3%)	33 (18,6%)
Niezmutowany <i>IgHV</i>	119 (66,5%)	116 (65,5%)
Mutacja genu <i>TP53</i>	19 (10,6%)	21 (11,9%)
Kariotyp złożony (ogółem) ⁴	31 (17,3%)	32 (18,1%)
Kariotyp złożony z obecnością delecji chromosomu 17p13.1	8 (4,5%)	7 (4,0%)
Kariotyp złożony bez delecji chromosomu 17p13.1	23 (12,8%)	25 (14,1%)

Charakterystyka wyjściowa	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177
Delecja chromosomu 17p13.1 i/lub mutacja genu <i>TP53</i>	23 (12,8%)	25 (14,1%)
Delecja chromosomu 17p13.1 i mutacja genu <i>TP53</i>	12 (6,7%)	12 (6,8%)
Delecja chromosomu 17p13.1, delecja chromosomu 11q22-3, mutacja genu <i>TP53</i> lub niezmutowany <i>IgHV</i>	129 (72%)	129 (73%)
Delecja chromosomu 17p13.1, mutacja genu <i>TP53</i> lub delecja chromosomu 11q22.3	52 (29%)	55 (31%)
Parametry laboratoryjne		
Jakakolwiek cytopenia na początku badania, n (%)	85 (47,5%)	77 (43,5%)
Stężenie hemoglobiny $\leq 11,0$ g/dl, n (%)	68 (38,0%)	69 (39,0%)
Liczba płytek krwi $\leq 100000/\mu\text{l}$, n (%)	33 (18,4%)	34 (19,2%)
Bezwzględna liczba neutrofilii $\leq 1500 \mu\text{/l}$, n (%)	10 (5,6%)	5 (2,8%)
Klirens kreatyniny < 60 ml/min, n (%)	48 (26,8%)	56 (31,6%)
B ₂ -mikroglobuliny $> 3,5$ mg/l, n (%)	140 (78%)	132 (75%)
Klirens kreatyniny, mediana (IQR) [ml/min]	75 (58,0; 98,0)	70 (55,0; 90,0)
Bezwzględna liczba neutrofilii, mediana (zakres) [$\times 10^9$ komórek/l]	5,5 (0,0-102,1)	5,9 (0,3-95,6)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9$ komórek/l]	140,5 (16,0-370,0)	149,0 (25,0-554,0)
Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/dl]	11,5 (6,5-17,2)	11,6 (7,1-15,5)
Inne		
Wynik w skali CIRS-G, mediana (IQR)	6,0 (3,0; 8,0) [N=115] ⁵	5,5 (4,0; 8,0) [N=118] ⁵

1 wartości procentowe dotyczą całej populacji w grupie leczonej;

2 ogółem 12 pacjentów włączonych do badania nie spełniało kryteriów kwalifikacyjnych: wiek < 65 oraz wynik w skali CIRS-G > 6 lub klirens kreatyniny = 30-69 ml/min;

3 w publikacji *Sharma 2020* podano inne dane: 50 (27,9%), wynika to z braku zablokowania bazy danych w momencie analizy *interim*, po przeprowadzonej analizie potencjalnie możliwe były zmiany danych wprowadzone na poziomie ośrodka;

4 obecność ≥ 3 nieprawidłowości cytogenetycznych;

5 raportowanie nie było wymagane u wszystkich pacjentów.

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

Do badania *ELEVATE-TN* podobnie jak do wnioskowanego programu lekowego włączano pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wymagali terapii zgodnie z zaleceniami

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL). Do badania kwalifikowano chorych z CLL bez względu na obecność mutacji genetycznych wysokiego ryzyka, takich jak delecja 17p czy mutacja *TP53* (wymagano potwierdzenia statusu delecji 17p [tak vs nie], stanowiącego jeden z czynników stratyfikacyjnych zastosowanych podczas randomizacji). Aktualnie akalabrutynib w monoterapii stosowany w pierwszej linii leczenia CLL jest objęty finansowaniem dla pacjentów z obecnością jednej z niekorzystnych rokowniczo mutacji: delecja 17p, mutacja w genie *TP53* lub niezmutowany status *IgHV*. W związku z powyższym, głównym założeniem niniejszej analizy była ocena stosowania AKA w populacji dotychczas nieobjętej refundacją – u chorych, u których nie występują wymienione powyżej mutacje wysokiego ryzyka. Objęcie finansowaniem tej grupy pacjentów skutkowałoby rozszerzeniem refundacji akalabrutynibu na całą populację nieleczonych wcześniej pacjentów z CLL, bez względu na obecność mutacji genetycznych wysokiego ryzyka. Populacja badania *ELEVATE-TN* była zatem szersza względem nowej populacji refundacyjnej (chorzy z CLL bez mutacji wysokiego ryzyka genetycznego), jednak zgodna z całkowitą populacją pacjentów ostatecznie objętych finansowaniem AKA po rozszerzeniu refundacji zgodnie z wnioskowanym programem. Większość analiz w badaniu przeprowadzono dla populacji ogólnej badania, jednak dla części punktów końcowych (w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego – PFS) dostępne były także wyniki dla podgrup pacjentów wyróżnionych w zależności od profilu mutacji genetycznych, w tym dla podgrup docelowych, czyli pacjentów ze zmutowanym *IgHV* oraz dla pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją *TP53*.

Kryterium kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego stanowił wiek 18 lat i powyżej. Z kolei, do badania *ELEVATE-TN* włączano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, jednak kryterium wieku było wystarczające jedynie dla pacjentów ≥ 65 lat. Młodszych chorych, w wieku > 18 lat i < 65 lat, włączano jedynie pod warunkiem stwierdzenia dodatkowo obciążenia chorobami współistniejącymi (spełnienie ≥ 1 z wymienionych kryteriów współchorobowości: klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS). Takie ograniczenie było konieczne z uwagi na komparator stosowany w badaniu – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, który zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi może być stosowany jedynie u pacjentów, którzy z powodu obciążenia związanego z wiekiem lub chorobami współistniejącymi nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną w pełnej dawce (obecność chorób współistniejących definiowana jest analogicznie jak w opisywanych kryteriach selekcji do badania). Większość pacjentów do badania *ELEVATE-TN* włączono na podstawie kryterium wieku ≥ 65 lat – było to 84,4% w grupie AKA oraz 86,4% w grupie OBI+CHB. Pozostałe 15,6% pacjentów w grupie AKA oraz 13,6% pacjentów w grupie OBI+CHB było w wieku 18-65 lat, w związku z czym wymagano u nich spełnienia dodatkowo kryterium współchorobowości. Ogółem, do badania włączono starszych chorych

(mediana 70,0 lat w grupie AKA oraz 71,0 lat w grupie OBI+CHB), którzy charakteryzowali się najczęściej dobrym ogólnym stanem sprawności (ECOG 0-1: 92,2% w grupie AKA oraz 94,4% w grupie OBI+CHB), umiarkowanym do dużego obciążeniem chorobami współistniejącymi (mediana wyniku w skali CIRS-G: 6,0 w grupie AKA oraz 5,5 w grupie OBI+CHB) oraz średnio niewielkim pogorszeniem czynności nerek (mediana klirensu kreatyniny: 75 ml/min w grupie AKA i 70 ml/min w grupie OBI+CHB). Należy zaznaczyć, że w przeciwieństwie do OBI+CHB, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego akalabrutynib jest zarejestrowany w leczeniu całej populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, bez względu na obecność chorób współistniejących oraz możliwość zastosowania innych terapii. Pomimo występujących różnic w kryteriach selekcji pacjentów do badania *ELEVATE-TN* oraz do programu lekowego (odpowiednio: chorzy z istotnymi obciążeniami z powodu wieku lub chorób współistniejących vs cała populacja dorosłych pacjentów, bez względu na obecność dodatkowych obciążeń), wśród chorych potencjalnie leczonych AKA w ramach wnioskowanego programu lekowego należy oczekiwać co najmniej podobnej skuteczności i bezpieczeństwa AKA w porównaniu do efektów terapii obserwowanych w badaniu. Co więcej z uwagi na nieuwzględnienie w populacji badania młodszych chorych bez dodatkowych obciążeń, u których należy spodziewać się stosunkowo dobrej skuteczności leku, którego działanie polega na modulacji funkcjonowania układu immunologicznego oraz stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa związanego z mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi oraz rzadszym stosowaniem leków potencjalnie wchodzących w interakcje, wyniki badania *ELEVATE-TN* mogą być konserwatywne. Ponadto wyniki dotyczące akalabrutynibu w ogólnej populacji dostarczają badania eksperymentalne i obserwacyjne prowadzone bez grup kontrolnych opisane w dalszych częściach dokumentu.

Pozostałe kryteria selekcji pacjentów do badania *ELEVATE-TN* i wnioskowanego programu lekowego były w większości zgodne. W obu przypadkach włączano pacjentów ze stanem sprawności od 0 do 2 wg ECOG, z adekwatną wydolnością narządów, wyrażoną przez prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, bez aktywnych, ciężkich zakażeń i bez istotnych schorzeń współistniejących lub stanów chorobowych stanowiących przeciwwskazanie do terapii. Kwalifikowani pacjenci nie mogli mieć aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, wymagano potwierdzenia tego stanu przez ujemne wyniki odpowiednich badań serologicznych (m.in. ujemny HBsAg). Ponadto, kryterium wykluczenia stanowiła ciąża lub karmienie piersią. U pacjentów aktywnych seksualnie wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Kryterium wyłączenia z programu lekowego stanowiła progresja choroby, stwierdzenie nadwrażliwości na stosowany lek, nieakceptowalnej toksyczności lub inne choroby uniemożliwiające dalsze leczenie. Było to zgodne z kryteriami zakończenia leczenia opisanymi w badaniu – AKA

kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, a decyzję o zakończeniu leczenia podejmował badacz na podstawie własnej oceny klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji do badania *ELEVATE-TN* oraz do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badania *ELEVATE-TN*, AKA vs OBI+CHB.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
Ogólne kryteria kwalifikacji		
wiek 18 lat i powyżej	Pacjenci w wieku ≥ 65 lat lub w wieku >18 i < 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów współchorobowości: wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6 lub klirens kreatyniny 30-69 ml/min (wg wzoru Cockcroft-Gaulta)	<p style="text-align: center;">Częściowo zgodne</p> <p>Do badania włączano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych. Jednak kryterium wieku było wystarczające jedynie dla pacjentów ≥ 65 lat. U młodszych chorych, w wieku >18 lat i < 65 lat, wymagano dodatkowo stwierdzenia obciążenia chorobami współistniejącymi (spełnienie ≥ 1 z wymienionych w kryteriach selekcji kryteriów współchorobowości). Takie ograniczenie było konieczne z uwagi na komparator stosowany w badaniu – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Taka terapia zgodnie z rejestracją może być stosowana jedynie u pacjentów, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować fludarabiny w pełnej dawce (obecność chorób współistniejących definiuje się analogicznie jak w opisywanych kryteriach selekcji). Większość pacjentów włączonych do badania było w wieku ≥ 65 lat (84,4% w grupie AKA oraz 86,4% w grupie OBI+CHB), spełnienie kryterium wieku 18-65 lat oraz współchorobowości było wymagane u pozostałych odpowiednio 15,6% i 13,6% pacjentów.</p> <p>Charakterystyki pacjentów włączonych do grup AKA vs OBI+CHB przedstawiały się następująco: mediana wieku 70,0 lat vs 71,0 lat; stan sprawności wg ECOG 0-1: 92,2% vs 94,4%, mediana wyniku w skali CIRS-G: 6,0 vs 5,5, mediana klirensu kreatyniny: 75 ml/min vs 70 ml/min.</p> <p>Z uwagi na nieuwzględnienie w populacji badania młodszych chorych bez dodatkowych obciążeń, u których należy spodziewać się stosunkowo dobrej skuteczności leku, którego działanie polega na modulacji funkcjonowania układu immunologicznego oraz stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa związanego z mniejszym obciążeniem chorobami</p>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
stan sprawności 0-2 według skali ECOG	stan sprawności wg ECOG 0-2	współistniejącymi oraz rzadszym stosowaniem leków potencjalnie wchodzących w interakcje, wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> mogą być konserwatywne. Ponadto wyników dotyczących akalabrutynibu w ogólnej populacji dostarczają badania eksperymentalne i obserwacyjne prowadzone bez grup kontrolnych opisane w dalszych częściach dokumentu.
rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej	<p>Rozpoznanie CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej spełniającej następujące kryteria diagnostyczne (iwCLL): Monoklonalne komórki B (wyłączna ekspresja łańcuchów lekkich kappa lub lambda) z klonalną koekspresją ≥ 1 markera komórek B (CD19, CD20 lub CD23) i CD5 Prolimfocyty $\leq 55\%$ limfocytów we krwi Obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B/l ($5000/\mu\text{l}$) we krwi obwodowej (w dowolnym momencie od diagnozy)</p>	<p>Zgodne</p> <p>Zarówno do programu lekowego, jak i do badania włączano pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, w kryteriach selekcji do badania szczegółowo wymieniono obowiązujące kryteria diagnostyczne.</p> <p>Do badania włączano pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową CD20+, podobnie jak do programu lekowego (co wspomniano w części dot. braku wcześniej stosowanego leczenia).</p>
obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)	<p>Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iwCLL 2008 dla rozpoczęcia leczenia:</p> <p>Postępująca niewydolność szpiku, objawiająca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina $< 10\text{g/dl}$) i/lub trombocytopenii (PLT $< 100000/\mu\text{l}$) Masywne (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony Masywne powiększenie węzłów chłonnych (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia</p> <p>Postępująca limfocytoza ze wzrostem liczby limfocytów $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>) < 6 miesięcy. U pacjentów z po-czątkową liczbą limfocytów we krwi $< 30 \times 10^9/\text{l}$ ($30000/\mu\text{l}$) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr określający wskazania do leczenia. Ponadto wymagane jest wykluczenie czynników powodujących limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych innych niż CLL (np. infekcje)</p> <p>Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię</p> <p>≥ 1 z niżej wymienionych objawów konstytucyjnych udokumentowanych w</p>	<p>Zgodne</p> <p>Zarówno do programu lekowego, jak i do badania włączano pacjentów z CLL, u których występowały wskazania do rozpoczęcia leczenia wg iwCLL, w badaniu kryteria te zostały szczegółowo wymienione.</p>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
	karcie pacjenta (z dodatkowym obiektywnym potwierdzeniem, tam, gdzie to zasadne): niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu, znaczne zmęczenie (stan sprawności ECOG 2, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności), gorączka $> 100,5^{\circ}\text{F}$ lub $38,0^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia, nocne poty trwające > 1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia	
brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu.	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>W ChPL jako przeciwwskazanie do stosowania akalabrutynibu wymieniono nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. W kryteriach selekcji do badania nie wyodrębniono nadwrażliwości jako osobnego kryterium wykluczenia, jednak podano, że każdy stan chorobowy, który w opinii badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta stanowił kryterium dyskwalifikujące z badania, a do takich stanów należy zaliczyć stwierdzoną nadwrażliwość na stosowany lek.</p>
brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku	Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu	<p style="text-align: center;">Zgodne</p> <p>W ChPL jako przeciwwskazanie do stosowania akalabrutynibu wymieniono nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. W kryteriach selekcji do badania nie wyodrębniono nadwrażliwości jako osobnego kryterium wykluczenia, jednak podano, że każdy stan chorobowy, który w opinii badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta stanowił kryterium dyskwalifikujące z badania, a do takich stanów należy zaliczyć stwierdzoną nadwrażliwość na stosowany lek.</p>
wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	ciąża lub karmienie piersią stanowiło kryterium wykluczenia	<p style="text-align: center;">Zgodne</p>
zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego	<p>Kobiety w wieku reprodukcyjnym, aktywne seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce skojarzonej terapii obinutuzumabu i chlorambycyłu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy</p> <p>Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki</p>	<p style="text-align: center;">Zgodne</p>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
	obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później	
nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń	kryterium wykluczenia stanowiła niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylne leczenie przeciwinfekcyjne	<p>Zgodne</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, do badania włączano pacjentów z aktywnym zakażeniem, które nie było kontrolowane stosowanym leczeniem albo wymagało dożylnej terapii przeciwdrobnoustrojowej.</p>
nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego	<p>Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu.</p> <p>kryteria wykluczenia stanowiły: konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropukumonem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku, konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol), konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A</p>	<p>Zgodne</p> <p>W ChPL jako przeciwwskazanie do stosowania akalabrutynibu wymieniono nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. W kryteriach selekcji do badania nie wyodrębniono nadwrażliwości jako osobnego kryterium wykluczenia, jednak podano, że każdy stan chorobowy, który w opinii badacza może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta stanowił kryterium dyskwalifikujące z badania, a do takich stanów należy zaliczyć stwierdzoną nadwrażliwość na stosowany lek.</p> <p>W ChPL w części dot. specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności zwrócono m.in. uwagę na zwiększone ryzyko krwotoków i zakażeń występujące podczas leczenia. Z udziału w badaniu wyłączano pacjentów z aktywnym, ciężkim zakażeniem oraz pacjentów obciążonym znacznym ryzykiem krwawienia (np. skaza krwotocza w wywiadzie, stosowanie warfaryny lub równoważnych antagonistów witaminy K), co było zgodne z ostrzeżeniami wymienionymi w ChPL.</p> <p>Ponadto, z udziału w badaniu wykluczano pacjentów z dowolną chorobą lub stanem, które wg oceny klinicznej badacza mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, co jest zgodne z odpowiednimi zapisami programu.</p> <p>W ChPL podano, że z uwagi na występujące Interakcje, należy unikać stosowania silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (w przypadku słabych inhibitorów/induktorów należy zachować ostrożność podczas leczenia oraz rozważyć modyfikację dawkowania leku), IPP ani warfaryny i innych antagonistów witaminy K. konieczność stosowania wymienionych leków wykluczała pacjentów z udziału w badaniu.</p>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	<p>Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne:</p> <p>ANC ≥ 750 komórek/μl ($0,75 \times 10^9/\text{l}$) albo ≥ 500 komórek/μl ($0,50 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną</p> <p>Liczba PLT ≥ 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, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji</p> <p>AST i ALT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$</p> <p>Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$</p> <p>Szacunkowy CrCl ≥ 30 ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)</p>	<p>Zgodne</p> <p>Zarówno do programu lekowego, jak i do badania włączano pacjentów z odpowiednią czynnością narządową określaną przez prawidłowe wartości kluczowych parametrów laboratoryjnych, które wymieniono szczegółowo w kryteria selekcji do badania.</p>
Szczegółowe kryteria kwalifikacji		
brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+	<p>włączano pacjentów z rozpoznaniem CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL),</p> <p>kryterium wykluczenia stanowiła jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona)</p>	<p>Zgodne</p> <p>Zarówno w programie lekowym, jak i w badaniu stosowano akalabrutynib w pierwszej linii leczenia CLL.</p>
ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych	<p>kryterium wykluczenia stanowiło aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (lub C):</p> <p>w celu potwierdzenia braku aktywnego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B wymagano ujemnego wyniku 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</p>	<p>Zgodne</p> <p>Zarówno z programu lekowego, jak i z badania wykluczano pacjentów z aktywnym wirusowym zakażeniem wątroby typu B.</p>
Kryteria wyłączenia		
progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;	Leczenie akalabrutynibem prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Zgodne
wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek	Leczenie akalabrutynibem prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Zgodne Leczenie przerywano w razie wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności jako którą

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria selekcji do badania <i>ELEVATE-TN</i>	Wiarygodność zewnętrzna
substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia		należy zaliczyć nadwrażliwość na stosowany lek.
wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania	Leczenie akalabrutynibem prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Zgodne
okres ciąży lub karmienia piersią	ciąża lub karmienie piersią stanowiło kryterium wykluczenia	Zgodne
wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.	Leczenie akalabrutynibem prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Zgodne Decyzja badacza podjęta na podstawie jego oceny klinicznej (w tym występowanie nieakceptowalnej toksyczności, uniemożliwiającej dalsze, bezpieczne stosowanie ocenianego leku) stanowiła jedno z dopuszczalnych kryteriów zakończenia stosowanego leczenia.
brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.	Wymagano, aby pacjenci przestrzegali uzgodnionego harmonogramu wizyt lekarskich oraz innych wymagań dot. stosowania leku, określonych w protokole badania, w związku z czym powinni wyrazić zgodę na przestrzeganie zaleceń oraz mieć pozwalający na to stan zdrowia.	Zgodne

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane

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

Leczenie podawano w 28-dniowych cyklach. Akalabrutynib w monoterapii (AKA) był podawany doustnie w dawce 100 mg dwa razy dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W grupie OBI+CHB stosowano OBI podawany dożylnie w następującym schemacie: w 1. dniu 1. cyklu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15. dniu w dawce 1000 mg, natomiast w cyklach 2-6 w 1. dniu w dawce 1000 mg. Z kolei CHB podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego z 6 cykli.

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

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 16. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *ELEVATE-TN*, AKA vs OBI+CHB(Sharma 2020).

	AKA	OBI+CHB
Dawkowanie leków	Akalabrutynib (AKA) w monoterapii podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 x dzień	Obinutuzumab (OBI) podawany dożylnie w następującym schemacie: w 1. cyklu: w 1. dniu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15 dniu w dawce 1000 mg, w cyklach 2-6: w 1. dniu w dawce 1000 mg CHB podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego cyklu
Czas leczenia	do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	przez sześć 28-dniowych cykli
Opóźnienie podania dawki	Leczenie mogło zostać wstrzymane z powodu wystąpienia jakiegokolwiek niemożliwej do opanowania toksyczności ≥ 3 stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem na okres maksymalnie 28 dni od podania dawki wywołującej toksyczność	OBI: Leczenie mogło zostać wstrzymane z uwagi na wystąpienie cytopenii ≥ 3 stopnia na okres maksymalnie 4 tygodni CHB: Leczenie mogło zostać wstrzymane z uwagi na wystąpienie cytopenii ≥ 3 stopnia na okres maksymalnie 4 tygodni
Modyfikacja dawkowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modyfikacja dawki leku dopuszczalna była, jeśli stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezwzględna liczbę neutrofilii 4 stopnia ($< 500/\mu\text{l}$) przez > 7 dni (czynniki wzrostu neutrofilii były dozwolone zgodnie z wytycznymi ASCO, a użycie musiało być odnotowane w formularzu opisu przypadku [CRF]); ○ zmniejszenie liczby płytek krwi 3 stopnia w obecności znaczącego krwawienia ○ zmniejszenie liczby płytek krwi 4 stopnia ○ nudności, wymioty lub biegunka 3 lub 4 stopnia, utrzymujące się pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego i/lub przeciwbiegunkowego ○ jakkolwiek toksyczność 4 stopnia lub niemożliwa do opanowania toksyczność 3 stopnia ▪ Dopuszczano następujące modyfikacje dawki AKA: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1-2 modyfikacja – wstrzymanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia ≤ 1 toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie leczenia w wyjściowej dawce ○ 3 modyfikacja – wstrzymywanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia ≤ 1 toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie terapii w dawce 100 mg doustnie raz dziennie <p>W przypadku redukcji dawki AKA z uwagi na występująca toksyczność związaną z leczeniem nie wymagano ponownego zwiększenia dawki. Jednocześnie, jeśli w okresie ≥ 4 tyg. chory tolerował zmniejszoną dawkę leku możliwe było jej zwiększenie do kolejnego zalecanego poziomu</p>	<p>OBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modyfikacja dawki leku nie była dozwolona <p>CHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono następujące modyfikacje dawki CHB: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku pierwszego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 75% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii ≤ 2 lub wartości wyjściowej ○ W przypadku drugiego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 50% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii ≤ 2 lub wartości wyjściowej

	AKA	OBI+CHB
Przerwanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia toksyczności ≥ 3 stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem utrzymującej się >28 dni, chyba że została ona oceniona i zaaprobowana przez monitora klinicznego ▪ 4 modyfikacja leczenie – przerwanie leczenie AKA 	<p>OBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku przerwania leczenia OBI u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie CHB (aż do 6 cykli leczenia CHB) ▪ Leczenie przerywano w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego ○ Objawów związanych z wlewem stopnia 4 ○ Objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku ○ W przypadku wystąpienia cytopenii ≥ 3 stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 2 w ciągu 4 tygodni <p>Wystąpienia toksyczności ≥ 2 stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 1 lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni</p> <p>CHB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku przerwania leczenia CHB u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie OBI (aż do 6 cykli leczenia OBI) ▪ W przypadku trzeciego epizodu cytopenii przerwanie leczenia CHB ▪ Leczenie przerywano także w przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego ○ Objawów związanych z wlewem stopnia 4 ○ Objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku ○ W przypadku wystąpienia cytopenii ≥ 3 stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 2 w ciągu 4 tygodni <p>Wystąpienia toksyczności ≥ 2 stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 1 lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni</p>
Leczenie dozwolone (protokół)	Leki przeciwwymiotne – jeśli są wskazania kliniczne, standardowe leczenie wspomagające, hematopoetyczne czynniki wzrostu – zgodnie z wytycznymi ASCO	
Leczenie dozwolone z ograniczeniami (protokół)	Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 (może być konieczna modyfikacja dawkowania AKA), jeśli wymagane jest leczenie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, należy rozważyć stosowanie antagonisty receptora H2 2 godz. po przyjęciu AKA) lub leku zobojętniającego (2 godz. przed lub 2 godz. po przyjęciu AKA), należy unikać jego stosowania jednocześnie z IPP	
Leczenie nie-dozwolone (protokół)	Jakakolwiek chemioterapia, immunoterapia przeciwnowotworowa, leczenie eksperymentalne, radioterapia stosowane w leczeniu CLL, kortykosteroidy w wysokiej dawce w leczeniu CLL (dopuszczano krótkotrwałą [≤ 2 tyg.] kortykoterapię w dawce >20 mg/d w ramach premedykacji, lub w ramach leczenia reakcji związanych z wlewem lub jako leczenie innych reakcji zapalnych, np. zaostrzeń astmy), krótkotrwałą radioterapią na ograniczone pole stosowana w leczeniu zmian niezwiązanych z chorobą ocenianą w badaniu może być dozwolona, po warunkiem dopuszczenia przez monitora medycznego, w sytuacji wystąpienia wtórnego pierwotnego nowotworu złośliwego w trakcie badania, po wyleczeniu nowotworu można rozważyć kontynuację leczenia	

AKA	OBI+CHB
ocenięanego w badaniu, po dyskusji z monitorem medycznym; stosowanie warfaryny oraz innych antagonistów witaminy K jest niedozwolone.	

W publikacji *Sharman 2020* prezentującej wyniki pierwotnej analizy (mediana obserwacji 28,3 mies.) podano szczegółowe informacje na temat ekspozycji pacjentów na stosowane leczenie. W momencie daty odcięcia danych mediana ekspozycji na leczenie była równa 27,7 mies. w grupie AKA oraz 5,6 mies. dla OBI i 5,5 mies. dla CHB w grupie kontrolnej, mediana względnej intensywności dawki wyniosła 99,2% dla monoterapii AKA, 100% dla leczenia OBI i 95,2% dla terapii CHB. Zgodnie z protokołem badania, dopuszczano czasowe opóźnienie przyjęcia kolejnej dawki leku (maksymalnie o 4 tyg.), zmniejszenie dawki przyjmowanych leków oraz całkowite zaprzestanie prowadzonej terapii. Czasowego wstrzymania leczenia wymagało 30,7% chorych leczonych AKA, w grupie kontrolnej OBI wstrzymano u 13,0% chorych, CHB – u 23,7% chorych. Najczęstszą przyczyną opóźnienia kolejnej dawki leku AKA, OBI lub CHB było występowanie zdarzeń niepożądanych, odpowiednio u 15,6%, 12,4% i 21,9% pacjentów. Redukcja stosowanej dawki leku wystąpiła u 13,4% w grupie AKA, w grupie OBI+CHB 30,8% pacjentów zmniejszyło dawkowanie CHB, redukcji dawki OBI nie odnotowano u żadnego pacjenta – zgodnie z protokołem było to niedozwolone. W grupie AKA najczęstszą przyczyną redukcji dawki był błąd pacjenta (*patient error*, 7,3%), a dla chlorambucylu – zdarzenia niepożądane (28,4%). W analizie prezentującej dane dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 74,5 mies.) w grupie AKA ekspozycja na leczenie wyniosła 72,0 miesiąca, a w grupie OBI+CHB 5,6 miesiąca dla OBI i 5,5 mies. dla CHB.

Informacje dotyczące ekspozycji na leczenie oraz zastosowanych zmian dawkowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawkowania w badaniu *ELEVATE-TN*, AKA vs OBI+CHB.

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)		
Mediana ekspozycji na leczenie (IQR) [mies.]	27,7 (24,8-33,0)	OBI: 5,6 (5,5-5,9) CHB: 5,5 (5,5-5,7)
Względna intensywność dawki, mediana (IQR) [%]	99,2 (96,5-99,9)	OBI: 100 (100-100) CHB: 95,2 (76,0-100)
Opóźnienie dawki ¹ , n (%)	55 (30,7%)	OBI: 22 (13,0%) CHB: 40 (23,7%)
Redukcja dawki	24 (13,4%)	OBI: 0 (0,0%) ² CHB: 40 (23,7%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (<i>Sharman 2022</i>)		

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Mediana ekspozycji na leczenie (zakres) [mies.]	45,7 (0,3-59,3)	5,6 (0,9-7,4)
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)		
Mediana ekspozycji na leczenie (zakres) [mies.]	58,0 (0,3-71,9)	5,6 (0,9-7,4)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)		
Mediana ekspozycji na leczenie (zakres) [mies.]	72,0 (0,3-88,7)	OBI: 5,6 (0,9-7,4) CHB: 5,5 (0,5-7,2)
Względna intensywność dawki, średnia (SD) [%]	95,7% (10,0)	bd.

- 1 zgodnie z protokołem badania dopuszczano opóźnienie podania kolejnej dawki AKA maksymalnie o 28 dni, w sytuacji wystąpienia AEs niemożliwych do opanowania, potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, o stopniu nasilenia ≥ 3 stopnia; w grupie kontrolnej dopuszczano wstrzymanie OBI lub CHB maksymalnie na 4 tyg., w celu ustąpienia toksyczności hematologicznej do ≤ 2 stopniu lub toksyczności nie-hematologicznej do stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego;
- 2 zgodnie z protokołem badania, modyfikacja dawkowania OBI nie była dozwolona.

Zgodnie z protokołem badania, w sytuacji wystąpienia progresji choroby u pacjentów z grupy OBI+CHB możliwy był *cross-over* na monoterapię AKA. Do momentu przeprowadzenia zaplanowanej analizy *interim* wymagano potwierdzenia progresji przez niezależną komisję (IRC), następnie kryterium kwalifikujące pacjenta do zmiany terapii stanowiło stwierdzenie progresji choroby przez badacza. W całym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) *cross-over* na monoterapię AKA odnotowano u 79 pacjentów (44,6%) z grupy OBI+CHB.

Przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. 55 chorych z grupy kontrolnej wymagało kolejnej linii terapii. Większość z nich (n = 45, 81,9%) przeszło na leczenie AKA, wśród pozostałych 10 pacjentów, najczęściej stosowano przeciwciała monoklonalne anti-CD20 lub ibrutynib. Wśród pacjentów z grupy AKA wymagających kolejnej linii terapii najczęściej stosowano przeciwciała monoklonalne anti-CD20 lub schemat RCHOP.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat kolejnych linii terapii stosowanych przez pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-TN*.

Tabela 18. Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia w badaniu *ELEVATE-TN*, AKA vs OBI+CHB.

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)		
Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 kolejną terapię	11 (6,1%)	10 (5,6%) ^{^^}
Bendamustyna	2 (1,1%)	3 (1,7%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Parametr	AKA (N = 179)	OBI+CHB (N = 177)
Przeciwciała monoklonalne anty-CD20	5 (2,8%)	5 (2,8%)
Ibrutynib	1 (0,6%)	6 (3,4%)
Wenetoklaks	2 (1,1%)	0 (0%)
Cyklosporyna	1 (0,6%)	0 (0%)
RCHOP	4 (2,2%)	0 (0%)
FCR	1 (0,6%)	0 (0%)
CVP	1 (0,6%)	0 (0%)
Steroidy	1 (0,6%)	1 (0,6%)
OBI+CHB	2 (1,1%)	0 (0%)
PI3K	1 (0,6%)	0 (0%)
Inne [^]	3 (1,7%)	0 (0%)

[^] metotreksat (n = 1), radioterapia (n = 1) i windezyna (n = 1);

^{^^} na leczenie AKA przeszło 45 (25,4%) chorych z grupy kontrolnej

5.4 Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN* było przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) oceniane przez niezależną komisję (IRC, z ang. *independent review committee*) dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHB (nieopisywane w niniejszej analizie). Do drugorzędowych punktów końcowych należały PFS oceniane przez IRC dla porównania AKA vs OBI+CHB oraz PFS oceniane przez badaczy. W przeprowadzonych analizach PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami iwCLL 2008 lub zgonu z dowolnej przyczyny. Oceniano również odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) definiowaną jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną, odpowiedzią częściową z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi w szpiku kostnym lub odpowiedzią częściową. Do oceny wymienionych punktów końcowych użyto kryteriów iwCLL 2008, przy czym izolowana limfocytoza nie była uznawana za progresję choroby przy braku innych dowodów.

Innymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas do rozpoczęcia następnej linii terapii (TTNT, z ang. *Time To Next Treatment*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do włączenia leczenia CLL nieujętego w protokole badania, do pierwszej dawki akalabrutynibu w monoterapii u pacjentów włączonych pierwotnie do grupy OBI+CHB lub do zgonu oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) – czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Ponadto, analizowano m.in. jakość życia pacjentów, występowanie trwałej poprawy hematologicznej i eradykację minimalnej choroby resztkowej.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Zgodnie z protokołem badania zaplanowano przeprowadzenie analizy *interim* w momencie wystąpienia 111 zdarzeń progresji lub zgonu (67% zdarzeń wymaganych w analizie końcowej) bądź po upływie 24 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta. Po upływie wymaganego czasu trwania badania wystąpiło tylko 107 zdarzeń, w związku z czym analizę przeprowadzono na podstawie warunku związanego z okresem obserwacji (przy dacie odcięcia 08.02.2019 r. mediana obserwacji wynosiła 28,3 miesiąca). Dodatkowo, w ramach kolejnych analiz, przeprowadzono uaktualnioną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii w obserwacji cztero-, pięcio- i sześcioletniej, mediana okresu obserwacji była równa odpowiednio: 46,9 mies., 58,2 mies. i 74,5 mies.

5.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

5.4.1.1 PFS oceniane przez IRC

Przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami iwCLL 2008 lub zgonu z dowolnej przyczyny, oceniane przez niezależną komisję było pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu *ELEVATE-TN*. Jego ocenę prowadzono wyłącznie w ramach analizy pierwotnej – zaplanowanej w protokole analizy *interim*, która miała być przeprowadzona w momencie wystąpienia 111 zdarzeń progresji lub zgonu (67% zdarzeń wymaganych w analizie końcowej) lub po upływie 24 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta. Założeniem analizy była ocena wyższości (*superiority*) ocenianych interwencji (AKA+OBI, AKA) nad komparatorem (OBI+CHB). Punkty końcowe testowano w sposób hierarchiczny w następującej kolejności: PFS dla porównania AKA+OBI vs OBI+CHB (pierwszorzędowy punkt końcowy), PFS: AKA vs OBI+CHB, ORR: AKA+OBI vs OBI+CHB, ORR: AKA vs OBI+CHB, OS: AKA+OBI vs OBI+CHB, OS: AKA vs OBI+CHB. W razie niewykazania wyższej skuteczności (*superiority*) AKA+OBI oraz AKA w porównaniu do OBI+CHB, przy braku osiągnięcia przyjętych kryteriów dotyczących istotności statystycznej różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, dopuszczano wcześniejsze zakończenie badania.

Po upływie wymaganego czasu trwania badania (24 miesięcy) wystąpiło tylko 107 zdarzeń – progresji choroby lub zgonu, w związku z czym analizę przeprowadzono na podstawie warunku związanego z okresem obserwacji (przy dacie odcięcia 08.02.2019 r. mediana obserwacji wynosiła 28,3 miesiąca). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnoszące się do przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez niezależną komisję (IRC).

Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN.

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177	AKA vs OBI+CHB HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (34,2; NDO) [^]	22,6 (20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30), p < 0,0001
Liczba zdarzeń, n (%) (EPAR 2020)	26 (14,5%) (zgon: n=6, progresja: n=20)	93 (52,5%) (zgon: n=11, progresja: n=82)	-
Mediana czasu do zgonu lub progresji [#] (IQR) [mies.]	13,9 (15,7–23,4) [N = 26]	16,4 (11,8–21,0) [N=93]	-
6-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	95,9% (91,6; 98,0)	97,0% (92,9; 98,7)	-
12-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	92,9% (87,8; 95,9)	84,6% (78,0; 89,3)	-
18-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	90,5% (84,9; 94,1)	65,6% (57,7; 72,4)	-
24-miesięczne PFS (95% CI)	87% (81; 92)	47% (39; 55)	-
30-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	81,9% (73,3%; 88,0%)	34,2% (25,3%; 43,2%)	-
36-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	63,9% (29,4%; 84,9%)	31,3% (21,8%; 41,3%)	-

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

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

[#] ocena wśród pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie – zgon lub progresja choroby.

Do daty odcięcia danych zgon lub progresję choroby odnotowano u 26 pacjentów leczonych AKA oraz u 93 pacjentów otrzymujących OBI+CHB. Mediana PFS w grupie chorych leczonych akalabrutynibem w monoterapii nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB była równa 22,6 miesiąca. Zaobserwowane wyniki świadczyły o istotnym statystycznie, 80% mniejszym ryzyku wystąpienia progresji lub zgonu w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30), p < 0,0001. Ponadto, odnotowano utrzymywanie się wysokiej skuteczności klinicznej akalabrutynibu w całym analizowanym okresie. W grupie AKA, oszacowane 6-miesięczne PFS wynosiło 95,9%, 24-miesięczne PFS – 87%, 36-miesięczne PFS – 63,9%. Wśród pacjentów leczonych OBI+CHB było to odpowiednio: 97,0%, 47%, 31,3%.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w wybranych podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status wybranych mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym.

Tabela 20. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Podgrupa		AKA	OBI+CHB	AKA vs OBI+CHB, HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
Brak delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	20/156	77/152	0,19 (0,11; 0,31)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i> [^]	liczba zdarzeń, n/N	6/23	16/25	0,23 (0,09; 0,61)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak del17p i mutacji <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	24/167	84/165	0,21 (0,13; 0,33)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delecja 17p i mutacja <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	2/12	9/12	0,03 (0,00; 0,28)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak delecji 17p (<i>EPAR 2020</i>)	liczba zdarzeń, n/N	22/160	82/160	0,20 (0,12; 0,31).
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delecja 17p (<i>EPAR 2020</i>)	liczba zdarzeń, n/N	4/19	11/17	0,20 (0,06; 0,64).
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	22% (5%; 45%) [N=16]	-
Brak mutacji <i>TP53</i> (<i>EPAR 2020</i>)	liczba zdarzeń, n/N	21/160	78/155	0,20 (0,12; 0,32)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Mutacja <i>TP53</i> (<i>EPAR 2020</i>)	liczba zdarzeń, n/N	5/19	14/12	0,15 (0,05; 0,46)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Zmutowane <i>IgHV</i>	liczba zdarzeń, n/N	10/58	14/59	0,69 (0,31; 1,56)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	76% (61%; 86%) [N=59]	-
Niezmutowane <i>IgHV</i>	liczba zdarzeń, n/N	16/119	78/116	0,11 (0,07; 0,19)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	31% (22%; 40%) [N=116]	-
Brak delecji 11q	liczba zdarzeń, n/N	23/148	66/143	0,26 (0,16; 0,41)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delecja 11q	liczba zdarzeń, n/N	3/31	26/33	0,07 (0,02; 0,22)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Kariotyp inny niż złożony	liczba zdarzeń, n/N	20/117	59/121	0,27 (0,16; 0,46)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Kariotyp złożony	liczba zdarzeń, n/N	3/31	20/32	0,10 (0,03; 0,33)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-

NO – nie osiągnięto;

[^] w głównej publikacji *ELEVATE-TN* przedstawiono wyniki oceny PFS w podgrupach „del17p13.1 or TP53 mutation”, „del17p13.1 and TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation” – przyjęto, że jest to błąd edytorski, gdyż przedstawiono identyczne wyniki oraz

liczebności dla podgrupy „del17p13.1 or TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation”; na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że zdublowane wyniki dotyczą ostatecznie podgrupy „del17p13.1 and/or TP53 mutation”, której taki opis wprowadzono w zaktualizowanej wersji publikacji by rozwiązać wątpliwości, że podgrupa ta obejmuje zbiór „i/lub” i taką konwencję przyjęto w opisach w raporcie

Wśród 156 chorych otrzymujących AKA, u których nie występowała delecja 17p ani mutacja *TP53* odnotowano 20 zdarzeń (zgon lub progresja choroby), a w odpowiedniej grupie 152 chorych leczonych OBI+CHB – 77 zdarzeń. W podgrupie bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, podobnie jak w populacji ogólnej badania, odnotowano istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do komparatora w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, HR = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,31). Zbliżone wyniki, wskazujące na istotnie niższe ryzyko progresji lub zgonu w trakcie terapii AKA w porównaniu do OBI+CHB, zaobserwowano w analizie podgrup chorych bez delecji 17p (czynnik stratyfikacyjny uwzględniony w procesie randomizacji) oraz chorych bez mutacji *TP53*, odpowiednio: HR = 0,20 (95% CI: 0,12; 0,31) oraz HR = 0,20 (95% CI: 0,12; 0,32). W podgrupie chorych ze zmutowanym *IgHV* do daty odcięcia danych zgon lub progresja choroby wystąpiła u 10 z 58 pacjentów w grupie AKA oraz u 14 z 59 pacjentów w grupie OBI+CHB. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego, choć wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,69 (95% CI: 0,31; 1,56).

W pozostałych podgrupach wyróżnionych ze względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym odnotowano znamienne dłuższy czas do progresji choroby w grupie chorych leczonych AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (OBI+CHB), a obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną. Ogółem, wyniki przeprowadzonych analiz potwierdzały istotnie wyższą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB w zakresie zmniejszania ryzyka progresji choroby lub zgonu, zaobserwowaną w populacji ogólnej badania i wskazywały na wysoką skuteczność AKA zarówno u pacjentów z mutacjami obciążającymi rokowanie (delecja 17p, mutacja *TP53*, niezmutowany *IgHV*), jak i u pacjentów bez mutacji niekorzystnych rokowniczo (brak delecji 17p, brak mutacji *TP53*, zmutowany *IgHV*).

5.4.1.2 PFS oceniane przez badaczy

W zaplanowanej analizie *interim*, przeprowadzonej po 24 miesiącach badania, ocena przeżycia bez progresji choroby prowadzona przez badaczy należała do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych obok pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było PFS oceniane przez niezależną komisję (IRC). Po wykazaniu istotnie wyższej skuteczności AKA+OBI w porównaniu do OBI+CHB w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu w ocenie IRC w analizie *interim*, w kolejnych analizach, ocena PFS była prowadzona wyłącznie przez badaczy.

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące analizy przeżycia bez progresji choroby w ocenie badaczy.

Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN.

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177	AHA vs OBI+CHB, HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)	27,8 (22,6; 28,8)	0,16 (0,10; 0,27), p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,19¹ (0,13; 0,28), p < 0,001²
48-miesięczne PFS (95% CI)	77,9%	25,1%	
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,21³ (0,15; 0,30), p < 0,001⁴
60-miesięczne PFS (95% CI)	72%	21%	-
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,24¹ (0,17; 0,32), p < 0,001²
72-miesięczne PFS (95% CI)	62%	17%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

1 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a;

2 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank;

3 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a (stratyfikacja względem statusu delekcji 17p: tak vs nie);

4 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank (stratyfikacja względem statusu delekcji 17p: tak vs nie).

W każdej z przeprowadzonych analiz (dla okresów obserwacji od 28,3 mies. do 74,5 mies.), mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie AKA nie została osiągnięta, a mediana PFS w grupie OBI+CHB była równa 27,8 miesiąca. W grupie AKA oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji lub zgonu po 48 miesiącach wynosiło 77,9%, po 60 miesiącach – 72% oraz po 72 miesiącach – 62%, w grupie OBI+CHB było to odpowiednio: 25,1%, 21% i 17%. Uzyskane wyniki wskazują na długotrwałe utrzymywanie się skuteczności akalabrutynibu w zakresie zapobiegania progresji choroby oraz na istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB w zakresie ocenianego punktu końcowego (HR = 0, 24 [95% CI: 0,17; 0,32], p < 0,001) w najdłuższym okresie obserwacji).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup wyróżnionych ze względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym (status delekcji 17p, mutacji TP53 oraz mutacji IgHV).

Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badaczy, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Podgrupa		AKA	OBI+CHB	AKA vs OBI+CHB, HR [^] (95% CI) [#]
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.020 r.) (Sharman 2022)				
Brak delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	28,0	0,19 (0,13; 0,29), p < 0,0001
	48-mies. PFS	78%	26%	-
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	17,5	0,18 (0,07; 0,46), p < 0,0001
	48-mies. PFS	76%	18%	-
Brak delecji 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,18 (0,12; 0,28), p < 0,0001
	48-mies. PFS	78%	25%	-
Delecja 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	17,7	0,23 (0,07; 0,74), p = 0,0044
	48-mies. PFS	79%	27%	-
Zmutowany <i>IgHV</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	NO	0,52 (0,24; 1,13), p = 0,551
	48-mies. PFS	81%	62%	-
Niezmutowany <i>IgHV</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	22,2	0,10 (0,06; 0,16), p < 0,0001;
	48-mies. PFS	77%	4%	-

NO – nie osiągnięto.

[^] HR obliczono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, bez uwzględnienia czynników stratyfikacji;[#] wartość p wyznaczono w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 46,9 mies., w podgrupie bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,19 (0,13; 0,29), p < 0,0001 (mediana PFS: AKA vs OBI+CHB, mediana nie osiągnięto vs 28,0 mies.). Oszacowane wśród pacjentów leczonych AKA prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresja lub zgon) po 48 mies. obserwacji było równe 78%, a w grupie OBI+CHB – jedynie 26%. W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby, choć wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,52 (95% CI: 0,24; 1,13), p = 0,551. Należy zaznaczyć, że pacjenci z obecnością mutacji w genach *IgHV* charakteryzują się stosunkowo korzystnym rokowaniem wśród chorych z CLL, a odnotowane wyniki wskazują na skuteczność leczenia stosowanego zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej – mediana PFS nie osiągnięto w żadnej z grup, odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu po 48 miesiącach oszacowano na 81% w grupie AKA oraz 62% w grupie OBI+CHB. W pozostałych ocenianych podgrupach odnotowano znamienne mniejsze ryzyko prawdopodobieństwo progresji lub zgonu podczas terapii AKA w porównaniu do OBI+CHB.

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny oceniano w badaniu *ELEVATE-TN* jako jeden z drugorzędowych punktów końcowych.

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego w badaniu *ELEVATE-TN*.

Tabela 23 Przeżycie całkowite (OS); AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,16
Liczba zdarzeń	11 (6,1%)	17 (9,6%)	-
6-miesięczne OS (EPAR 2020)	98,9% (95,5%; 99,7%)	97,1% (93,2%; 98,8%)	
12-miesięczne OS (EPAR 2020)	98,3% (94,8%; 99,4%)	96,5% (92,4%; 98,4%)	
18-miesięczne OS (EPAR 2020)	97,1% (93,2%; 98,8%)	94,7% (90,1%; 97,2%)	
24-miesięczne OS	95% (90%; 97%)	92% (86%; 95%)	
30-miesięczne OS (EPAR 2020)	93,5% (88,6%; 96,3%)	89,9% (83,9%; 93,7%)	-
36-miesięczne OS (EPAR 2020)	93,5% (88,6%; 96,3%)	88,1% (80,7%; 92,8%)	-
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)			
Mediana OS (zakres) [miesiące]	NO	NO	0,95 ¹ (0,52; 1,74), p = 0,9164 ²
48-miesięczne OS	87,6%	88,0%	-
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)			
Mediana OS	NO	NO	0,98 ¹ (0,58; 1,64), p = 0,9816 ³
60-miesięczny OS	84%	82%	-
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)			
Mediana OS	NO	NO	0,89 ⁴ (0,58; 1,35), p = 0,5868 ²
72-miesięczne OS	76%	75%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

1 HR obliczono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, ze stratyfikacją względem statusu delecji 17p;

2 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank;

3 wartość p wyznaczono z wykorzystaniem statystyk opisowych, bez dopasowania dla wielokrotnych porównań;

4 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.

W całym analizowanym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup. Różnice pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego nie osiągnęły znamienności statystycznej, HR = 0,89 (95% CI: 0,58; 1,35), p = 0,5868 (dla najdłuższego okresu

obserwacji). Przeżycie całkowite po 24 mies. było równe 95%, po 48 mies. – 87,6%, po 60 mies. – 84%, a po 72-mies. – 76%. W grupie kontrolnej (OBI+CHB) było to odpowiednio: 92%, 88%, 82% oraz 75%.

Należy wskazać, że na ocenę przeżycia całkowitego może wpływać *cross-over* dopuszczony w badaniu po progresji choroby. W opisywanym przypadku należy rozważyć taką możliwość szczególnie w kontekście zaobserwowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie innych punktów końcowych (PFS) oraz w związku z faktem, że stosunkowo duża część pacjentów z grupy OBI+CHB, przeszła na leczenie AKA w monoterapii – w momencie analizy pierwotnej było to 45 pacjentów (25%), a dla dłuższych okresów obserwacji odpowiednio: 69 pacjentów (39%) dla mediany obserwacji 46,9 mies., 72 pacjentów (41%) dla mediany 58,2 mies. oraz 79 pacjentów dla mediany 74,5 mies. (45%).

Założeniem dodatkowej analizy OS przeprowadzonej przez autorów doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* była właśnie ocena zakłócającego wpływu *cross-over* pacjentów z grupy OBI+CHB do monoterapii AKA na wyniki OS uzyskane w analizie głównej. W tym celu zaplanowano przeprowadzenie porównania AKA vs OBI+CHB, w którym ze strony komparatora nie uwzględniano grupy chorych leczonych OBI+CHB w badaniu *ELEVATE-TN* (w której duży odsetek pacjentów [39%] przeszedł na monoterapię AKA), a kohortę pacjentów leczonych OBI+CHB w pierwszej linii leczenia CLL, którzy brali udział w badaniu *CLL11*. Było to badanie przeprowadzone przed dostępnością inhibitorów kinazy Brutona, w którym porównywano OBI+CHB z chlorambucylem w monoterapii oraz z terapią skojarzoną chlorambucyl + rytuksymab, które stosowano w pierwszej linii leczenia CLL. Autorzy podali, że do badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL11* włączano pacjentów o podobnych charakterystykach wyjściowych, jednak ograniczeniem niniejszej analizy pozostaje brak uwzględnienia różnic wynikających z heterogeniczności analizowanych populacji. Na podstawie indywidualnych danych pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii w badaniu *ELEVATE-TN* oraz pacjentów włączonych do badania *CLL11* otrzymujących chlorambucyl + obinutuzumab skonstruowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Wykorzystano dane dla dwóch okresów obserwacji, równych 28 oraz 47 miesięcy.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AKA vs OBI+CHB przeprowadzone przez autorów doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24 Dodatkowa analiza przeżycia całkowitego (OS); AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	Źródło danych	Okres obserwacji	AKA vs OBI+CHB, HR ^a (95% CI)
	<i>Gaitonde 2022</i>	28 mies.	0,48 (0,24; 0,99), p <0,05

Punkt końcowy	Źródło danych	Okres obserwacji	AKA vs OBI+CHB, HR [^] (95% CI)
Przeżycie całkowite	<i>Gaitonde 2022</i>	47 mies.	0,43 (0,27; 0,70), p <0,001

[^] HR obliczono z wykorzystaniem analizy regresji Cox'a.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas monoterapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną zarówno przy wykorzystaniu danych z krótszego (28 mies.), jak i dłuższego (47 mies.) okresu obserwacji, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,99), p < 0,05 oraz HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70), p < 0,001. Potwierdzało to wysuniętą przez autorów hipotezę na temat zakłócającego wpływu *cross-over* pacjentów z grupy OBI+CHB na leczenie AKA w monoterapii, zapewniającą dodatkową korzyść w zakresie przeżycia całkowitego dla pacjentów z grupy kontrolnej.

5.4.3 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) definiowano zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, w ocenie uwzględniając: liczbę limfocytów w krwi obwodowej, ocenę szpiku kostnego, wynik badania fizykalnego (ocena węzłów chłonnych, śledziony i wątroby) oraz wyniki badania morfologii krwi obwodowej. Odpowiedź na leczenie klasyfikowano jako odpowiedź całkowitą (CR, z ang. *Complete Response*), odpowiedź całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną (CRi, z ang. *Complete Response with incomplete bone marrow recovery*), odpowiedź częściową z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi (nPR, z ang. *nodular Partial Response*) lub odpowiedź częściową (z ang. *Partial Response*). Do stwierdzenia odpowiedzi całkowitej wymagano spełnienia wszystkich wymienionych w poniższej tabeli kryteriów remisji choroby oraz brak występowania objawów ogólnych CLL, takich jak: niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 mies., znaczne zmęczenie (np. stan sprawności wg ECOG równy 2), gorączka $> 38,0^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ≥ 2 tyg. oraz nocne poty trwające > 1 miesiąc (bez oznak zakażenia). Do rozpoznania odpowiedzi częściowej wystarczające było spełnienie ≥ 2 kryteriów remisji choroby, w tym jednego kryterium dot. limfadenopatii, splenomegalii, hepatomegalii lub liczby limfocytów oraz jednego kryterium dot. parametrów ocenianych w badaniu morfologii krwi obwodowej. Ponadto, zgodnie z wytycznymi iwCLL 2008 częściową odpowiedź z limfocytozą (PRL, z ang. *Partial Response with Lymphocytosis*) definiowano jako obecność limfocytozy, zmniejszenie o $\geq 50\%$ rozmiaru powiększonych węzłów chłonnych, wątroby i/lub śledziony, oraz poprawę w zakresie ≥ 1 parametru ocenianego w badaniu morfologii krwi obwodowej. W niniejszym badaniu przyjęto, że izolowana limfocytoza nie była uznawana za progresję choroby przy braku innych dowodów.

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie iwCLL 2008 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie wg iwCLL 2008 używane w badaniu *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne® (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
Odpowiedź całkowita (CR)	$< 4 \times 10^9/l$	Normokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ PLT $> 100 \times 10^9/l$ Stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl [^]
Odpowiedź całkowita z niepełną odbudową hematologiczną (CRi)	$< 4 \times 10^9/l$	Ubogokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	Utrzymująca się niedokrwistość, małopłytkowość lub neutropenia związana z toksycznością leczenia
Odpowiedź częściowa z guzkami limfoidalnymi (nPR)	Odpowiedź całkowita z obecnością guzków limfoidalnych w szpiku kostnym odzwierciedlających chorobę resztkową			
Odpowiedź częściowa (PR)	$< 5 \times 10^9/l$ lub spadek o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej	Nieoceniany	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ limfadenopatii ^{&} i/lub powiększenia wątroby lub śledziona	ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ LUB PLT $> 100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej LUB Stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej [^]
Odpowiedź częściowa z limfocytotą (PRL)	$< 5 \times 10^9/l$ i spadek o $< 50\%$ względem wartości wyjściowej	Nieoceniany	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ limfadenopatii ^{&} i/lub powiększenia wątroby lub śledziona	ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ LUB PLT $> 100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej LUB Stężenie hemoglobiny $> 11,0$ g/dl lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej [^]
Choroba stabilna (StD)	Brak progresji choroby i nieosiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie			
Progresja choroby (PD)	Wzrost o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej i ≥ 5000 limfocytów/ μl	Nieoceniany (poza rozpoznaniem progresji stwierdzonej na podstawie postępujących cytopenii)	Pojawienie się nowych zmian lub pojawienie się hepato- lub splenomegalii LUB Powiększenie limfadenopatii o $\geq 50\%$ LUB Powiększenie hepato-megalii o $\geq 50\%$ LUB	Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL LUB Spadek stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne [®] (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
			Powiększenie splenomegalii o $\geq 50\%$	

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

[®] w przypadku wcześniejszych nieprawidłowości można było posłużyć się badaniem tomografii komputerowej brzucha, miednicy i klatki piersiowej;

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

[^] bez przetoczeń produktów krwiopochodnych, bez konieczności stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu.

ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. *Absolute Neutrophil Count*); PLT – liczba płytek krwi (z ang. *Platelets*).

5.4.3.1 ORR oceniana przez IRC

Analiza odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji należała do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w analizie pierwotnej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące analizy ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz jej kategorii w ocenie IRC.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez IRC; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA ¹ , n/N (%*)	OBI+CHB ² , n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
ORR ³	153/179 (86%) (95% CI 80; 90)	139/177 (79%) (95% CI: 72; 84)	1,09 (0,99; 1,20); p = 0,0898; p = 0,08 ⁴	0,07 (-0,01; 0,15); p = 0,0870
CR	1/179 (1%)	8/177 (5%)	0,12 (0,02; 0,98); p = 0,0476	-0,04 (-0,07; -0,01); NNH = 26 (14; 141); p = 0,0169
CRi	0/179 (0%)	0/177 (0%)	-	-
PR	150/179 (84%)	128/177 (72%)	1,16 (1,04; 1,30); p = 0,0097	0,11 (0,03; 0,20); NNT = 9 (5; 34); p = 0,0083
nPR	2/179 (1%)	3/177 (2%)	0,66 (0,11; 3,90); p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,6436
StD	8/179 (5%)	15/177 (9%)	0,53 (0,23; 1,21); p = 0,1320	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1236

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 u 2 pacjentów (1%) odnotowano odpowiedź częściową z limfocytozą, u 3 pacjentów (2%) – progresję choroby, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź była nieznaną, u jednego pacjenta odpowiedź była niemożliwa do oceny;

2 u dwóch pacjentów (1%) odnotowano chorobę bez progresji, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź na leczenie była nieznaną, u jednego pacjenta (1%) choroba była niemożliwa do oceny, u 8 pacjentów (5%) nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie;

Calquence[®] (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

4 dane zaczerpnięte z publikacji *Sharman 2020*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRi – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

Odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u wyższego odsetka pacjentów w grupie AKA względem grupy OBI+CHB, odpowiednio 86% vs 79%, chociaż różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej – wartość RB wyniosła 1,09 (95% CI: 0,99; 1,20), $p = 0,0898$. Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u jednego pacjenta w grupie AKA i u 8 pacjentów w grupie OBI+CHB. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA niż w OBI+CHB, $RB = 0,12$ (95% CI: 0,02; 0,98), $p = 0,0476$. U żadnego chorego niezależna komisja nie stwierdziła całkowitej odpowiedzi z niepełną odbudową hematologiczną. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową wynosił 84% w grupie AKA i 72% w grupie OBI+CHB, prawdopodobieństwo osiągnięcia PR było istotnie wyższe w grupie chorych leczonych akalabrutynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, $RB = 1,16$ (95% CI: 1,04; 1,30), $p = 0,0097$. Wyniki dla pozostałych kategorii odpowiedzi (odpowiedź częściowa z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi oraz choroba stabilna) nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej przez niezależną komisję, w podgrupach wyróżnionych w zależności od obecności wybranych mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym, które pozyskano z dokumentu *EPAR 2020*.

Tabela 27. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%) (95% CI)	OBI+CHB, n/N (%) (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (EPAR 2020)				
Niezmutowany <i>IgHV</i>	107/119 (89,9%) (83,2%; 94,1%)	89/116 (76,7%) (68,3%; 83,5%)	1,17 (1,04; 1,32) p = 0,0078	0,13 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 27) p = 0,0060
Zmutowany <i>IgHV</i>	44/58 (75,9%) (63,5%; 85,0%)	48/59 (81,4%) (69,6%; 89,3)	0,93 (0,77; 1,13) $p = 0,4701$	-0,05 (-0,20; 0,09) $p = 0,4679$
Delecja 17p	14/19 (73,7%) (51,2%; 88,2%)	9/17 (52,9%) (31,0%; 73,8%)	1,39 (0,83; 2,35) $p = 0,2150$	0,21 (-0,10; 0,52) $p = 0,1883$
Brak delecji 17p	139/160 (86,9%) (80,8%; 91,3%)	130/160 (81,3%) (74,5%; 86,5%)	1,07 (0,97; 1,18) $p = 0,1706$	0,06 (-0,02; 0,14) $p = 0,1680$
Mutacja TP53	16/19 (84,2%) (62,4%; 94,5%)	10/21 (47,6%) (28,3%; 67,6%)	1,77 (1,08; 2,88) p = 0,0223	0,37 (0,10; 0,64) NNT = 3 (2; 11) p = 0,0077
Brak mutacji TP53	137/160 (85,6%) (79,4%; 90,2%)	128/155 (82,6%) (75,8%; 87,7%)	1,04 (0,94; 1,14) $p = 0,4609$	0,03 (-0,05; 0,11) $p = 0,4599$

Punkt końcowy	AKA, n/N (%) (95% CI)	OBI+CHB, n/N (%) (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Delecja 17p i/lub mutacja TP53 [^]	19/23 (82,6%) (62,9%; 93,0%)	14/25 (56,0%) (37,1%; 73,3%)	1,48 (0,99; 2,19) p = 0,0536	0,27 (0,02; 0,51) p = 0,0360
Brak delecji 17p i/lub mutacji TP53	134/156 (85,9%) (79,6%; 90,5%)	125/152 (82,2%) (75,4%; 87,5%)	1,04 (0,95; 1,15) p = 0,3812	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3798
Delecja 17p i mutacja TP53	9/12 (75,0%) (46,8%; 91,1%)	4/12 (33,3%) (13,8%; 60,9%)	2,25 (0,95; 5,34) p = 0,0659	0,42 (0,05; 0,78) p = 0,0241
Brak delecji 17p i mutacji TP53	144/167 (86,2%) (80,2%; 90,6%)	135/165 (81,8%) (75,2%; 87,0%)	1,05 (0,96; 1,16) p = 0,2741	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2722

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że wyniki określone jako „del17p13.1 or TP53 mutation” dotyczą podgrupy del17p13.1 and/or TP53 mutation”.

W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* odpowiedź na leczenie odnotowano u 75,9% chorych w grupie AKA oraz 81,4% chorych w grupie OBI+CHB, co wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,13), p = 0,4701. Z kolei, wśród chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, odsetki ORR były równe 85,9% w grupie AKA oraz 82,2% w grupie OBI+CHB, a porównanie AKA vs OBI+CHB wskazywało na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie, RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,15), p = 0,3812. Zbliżone wyniki zaobserwowano w podgrupach pacjentów bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji *TP53*, w obu podgrupach prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie AKA vs OBI+CHB było zbliżone, odpowiednio: RB = 1,07 (95% CI: 0,97; 1,18), p = 0,1706 oraz RB = 1,04 (95% CI: 0,94; 1,14), p = 0,4609. Należy zwrócić uwagę, że status mutacji genetycznych występujący u pacjentów w analizowanych podgrupach (brak delecji 17p, brak mutacji *TP53*, zmutowany *IgHV*) jest uznawany za korzystny czynnik rokowniczy u chorych CLL, związany ze stosunkowo dobrą odpowiedzią na leczenie.

We wszystkich analizowanych podgrupach obserwowano stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie AKA – od 73,7% w podgrupie chorych z delecją 17p do 89,9% u chorych z niezmutowanym *IgHV*, co wskazywało na wysoką skuteczność akalabrutynibu w monoterapii zarówno u pacjentów z mutacjami wysokiego ryzyka (delecja 17p, mutacja *TP53*, niezmutowany *IgHV*), jak i u chorych z profilem mutacji genetycznych charakteryzującym się stosunkowo korzystniejszym rokowaniem (brak delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, zmutowany *IgHV*). Wśród pacjentów leczonych OBI+CHB odsetki ORR wynosiły od 33,3% w podgrupie z delecją 17p i mutacją *TP53* do 82,6% w podgrupie bez mutacji *TP53*, co wskazywało na znaczny wpływ statusu ocenianych mutacji genetycznych na odpowiedź na leczenie OBI+CHB. W większości przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy

grupami AKA vs OBI+CHB w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na stosowane leczenie, co wynikało najprawdopodobniej z wysokich odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie, odnotowanych zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Dodatkowo, liczebność niektórych analizowanych podgrup była niewielka, co zmniejszało możliwość zaobserwowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Różnica pomiędzy AKA vs OBI+CHB w zakresie ORR była znamienna jedynie w przypadku dużej podgrupy chorych z niezmutowanym *IgHV* (RB =1,17 [95% CI: 1,04; 1,32], p = 0,0078) oraz chorych z mutacją *TP53* (RB =1,77 [95% CI: 1,08; 2,88], p = 0,0223).

5.4.3.2 ORR oceniane przez badaczy

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie prowadzonej przez badaczy.

Tabela 28 Odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*).

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)				
ORR#	160/179 (89%)	146/177 (82%)	1,08 (1,00; 1,18); p = 0,0627	0,07 (0,00; 0,14); p = 0,0600
CR	13/179 (7%)	23/177 (13%)	0,56 (0,29; 1,07); p = 0,0783	-0,06 (-0,12; 0,01); p = 0,0720
CRi	1/179 (1%)	0/177 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,34); p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4768
CR + CRi	14*/179 (7,8%*)	23*/177 (13,0%*)	0,60 (0,32; 1,13) p = 0,1149	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1089
PR	138/179 (77%)	112/177 (63%)	1,22 (1,06; 1,40); p = 0,0049	0,14 (0,04; 0,23); NNT = 8 (5; 23); p = 0,0040
nPR	8/179 (4%)	11/177 (6%)	0,72 (0,30; 1,75); p = 0,4662	-0,02 (-0,06; 0,03); p = 0,4639
StD	4/179 (2%)	16/177 (9%)	0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109	-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (<i>Sharman 2022</i>)				
ORR#	161/179 (89,9%) (95% CI: 84,7; 93,5)	146/177 (82,5%) (95% CI: 76,2; 87,4)	1,09 (1,00; 1,19) p = 0,0427 p = 0,035[^]	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0402
CR + CRi	20/179 (11,2%)	23/177 (13,0%)	0,86 (0,49; 1,51); p = 0,5985	-0,02 (-0,09; 0,05); p = 0,5980

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
PR + nPR + PRL	145*/179 (81,0%)	123*/177 (69,5%)	1,17 (1,03; 1,32) p = 0,0128	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (5; 39) p = 0,0111
StD	4*/179 (2,2%)	16*/177 (9,0%)	0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109	-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050
PD	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	0,99 (0,20; 4,83); p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9889
bd.	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43); p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2282
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)				
ORR#	161/179 (89,9%) (95% CI: 84,7; 93,5)	147/177 (83,1%) (95% CI: 76,8; 87,9)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586 p = 0,0499^^	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR	24*/179 (13%)	23*/177 (13%)	1,03 (0,61; 1,76) p = 0,9083	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9083
CRi	2*/179 (1%)	1*/177 (1%)	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5762	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
CR + CRi	26*/179 (14,5%)	24*/177 (13,6%)	1,07 (0,64; 1,79) p = 0,7932	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7931
PR + nPR + PRL	139*/179 (77,7%)	123*/177 (69,5%)	1,12 (0,99; 1,27) p = 0,0824	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0796
StD	4*/179 (2,2%)	15*/177 (8,5%)	0,26 (0,09; 0,78) p = 0,0159	-0,06 (-0,11; -0,02) NNT = 17 (10; 63) p = 0,0084
PD	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	0,99 (0,20; 4,83) p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9889
Brak danych	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43) p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2282
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)				
ORR#	161*/179 (90%) (95% CI: 85; 94)	147*/177 (83%) (95% CI: 77; 88)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586, p = 0,0499^^^	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR + CRi	34*/179 (19%)	25*/177 (14%)	1,34 (0,84; 2,16) p = 0,2194, p ≤ 0,0499^^^	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2153

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

^ dane z publikacji *Sharman 2022*, analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochrań-Mantela-Haenszela z dopasowaniem względem statusu delecji 17p (tak vs nie);

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2022a*; analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochrań-Mantela-Haenszela z dopasowaniem względem statusu delecji 17p (tak vs nie);

^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2023a*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRi – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

W analizie pierwotnej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies., odpowiedź na leczenie osiągnięto u 89% chorych leczonych AKA oraz u 82% chorych w grupie OBI+CHB. W analizach prowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie utrzymywały się na zbliżonym poziomie. W obserwacji pięcio- oraz sześćoletniej odpowiedź na leczenie odnotowano u liczbowo wyższego odsetka chorych leczonych AKA w porównaniu do grupy OBI+CHB (90% vs 83%). W obliczeniach własnych różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18), p = 0,0586. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHB (wartość p = 0,0499) (analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z dopasowaniem względem statusu delecji 17p).

Przy medianie obserwacji 28,3 mies., 14 pacjentów (7,8%) leczonych AKA uzyskało odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną. W dłuższej obserwacji obserwowano zwiększenie odsetka pacjentów z CR/CRi do 14,5% (n = 26) po 58,2 mies. oraz 19,0% (n = 34) po 74,5 mies. W grupie kontrolnej odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą (CR+CRi) wynosił 13,0% w analizie pierwotnej i 14% w najdłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.). W obliczeniach własnych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RB = 1,34 (95% CI: 0,84; 2,16), p = 0,2194 (dla najdłuższego okresu obserwacji). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, wartość p była równa $\leq 0,0499$ (przy medianie obserwacji 74,5 mies.).

Dane dotyczące odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie dostępne były dla trzech okresów obserwacji, przy medianach równych 28,3 mies., 46,9 mies. oraz 58,2 mies. W analizie pierwotnej odpowiedź częściową (PR) odnotowano u 77% pacjentów w grupie AKA oraz u 63% w grupie kontrolnej, co wskazywało na istotnie większe prawdopodobieństwo PR w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, RB = 1,22 (95% CI: 1,06; 1,40); p = 0,0049, NNT = 8. Ponadto, odpowiednio u 8 i 11 pacjentów stwierdzono odpowiedź częściową z guzkami limfoidalnymi (nPR) (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, RB = 0,72 [95% CI: 0,30; 1,75]; p = 0,4662). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 46,9 mies.) odnotowano znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, obejmującej PR, nPR oraz PRL, w grupie pacjentów leczonych AKA w porównaniu do grupy OBI+CHB, RB = 1,17 (95% CI: 1,03; 1,32), p = 0,0128, NNT = 9. Przy medianie obserwacji 58,2 mies. odsetki chorych, u których odnotowano PR, nPR lub PRL były równe 77,7% w grupie AKA oraz 69,5% w grupie OBI+CHB, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,12 (95% CI: 0,99; 1,27), p = 0,0824. Ponadto,

u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy AKA obserwowano chorobę stabilną (RB = 0,26 [95% CI: 0,09; 0,78], p = 0,0159 przy medianie obserwacji 58,2 mies.), co może wynikać z faktu, że większy odsetek pacjentów w tej grupie miał stwierdzoną odpowiedź częściową na leczenie.

5.4.4 Minimalna choroba resztkowa (MRD)

Zgodnie z wytycznymi iwCLL 2008 eradykację minimalnej choroby resztkowej (MRD) definiowano jako stwierdzenie < 1 komórki białaczkowej na 10 000 leukocytów (<10⁻⁴) w badaniu krwi obwodowej lub szpiku. Występowanie MRD oceniano za pomocą badania cytometrii przepływowej wykonywanej u pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub odpowiedzią całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną (CRi), w ocenie prowadzonej przez badaczy.

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące odsetków pacjentów z wykrywalną lub niewykrywalną minimalną chorobą resztkową.

Tabela 29. Minimalna choroba resztkowa; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
uMRD (krew obwodowa lub szpik kostny)	1/14 (7%)	14/23 (61%)	0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285	-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p < 0,0001
uMRD (krew obwodowa)	1/14 (7%)	14/23 (61%)	0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285	-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p < 0,0001
uMRD (szpik kostny)	0/14 (0%)	5/23 (22%)	0,15 (0,01; 2,45) p = 0,1806	-0,22 (-0,41; -0,03) p = 0,0258
MRD+	8/14 (57%)	1/23 (4%)	13,14 (1,83; 94,23); p = 0,0104	0,53 (0,26; 0,80); NNH = 2 (2; 4); p = 0,0001
Brak danych	5/14 (36%)	8/23 (35%)	1,03 (0,42; 2,52); p = 0,9540	0,01 (-0,31; 0,33); p = 0,9542
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)[^]				
uMRD	2/20 (10%)	2/23 (9%)	1,15 (0,18; 7,43); p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19); p = 0,8837
MRD+	10/20 (50%)	9/23 (39%)	1,28 (0,65; 2,50); p = 0,4748	0,11 (-0,19; 0,41); p = 0,4722
Brak danych	8/20 (40%)	12/23 (52%)	0,77 (0,39; 1,49); p = 0,4330	-0,12 (-0,42; 0,17); p = 0,4206
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)[^]				

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
uMRD	2/20 (10%)	2/23 (9%)	1,15 (0,18; 7,43) p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19) p = 0,8837
MRD+	11/20 (55%)	10/23 (43%)	1,27 (0,69; 2,33) p = 0,4514	0,12 (-0,18; 0,41) p = 0,4480
Brak danych	7/20 (35%)	11/23 (48%)	0,73 (0,35; 1,52) p = 0,4045	-0,13 (-0,42; 0,16) p = 0,3896
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)^				
uMRD	3/34 (9%)	2/24 (8%)	1,06 (0,19; 5,86) p = 0,9478	0,00 (-0,14; 0,15) p = 0,9475
MRD+	14/34 (41%)	10/24 (42%)	0,99 (0,53; 1,84) p = 0,9702	0,00 (-0,26; 0,25) p = 0,9702
Brak danych	17/34 (50%)	12/24 (50%)	1,00 (0,59; 1,69) p = 1,0000	0,00 (-0,26; 0,26) p = 1,0000

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ status minimalnej choroby resztkowej we krwi obwodowej oceniano u pacjentów z CR/CRi na podstawie dwóch ostatnich badań wykonanych przed datą odcięcia danych;

MRD+ - wykrywalna minimalna choroba resztkowa, uMRD – niewykrywalna minimalna choroba resztkowa.

W analizie pierwotnej odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją (CR/CRi) odnotowano u 14 pacjentów w grupie AKA oraz u 23 pacjentów w grupie OBI+CHB. Wśród tych chorych eradykację minimalnej choroby resztkowej zaobserwowano u jednej osoby w grupie AKA oraz u 14 osób w grupie kontrolnej, prawdopodobieństwo eradykacji MRD w krwi obwodowej lub szpiku kostnym było istotnie mniejsze w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,80), p = 0,0285. W analizach prowadzonych dla dłuższych okresów obserwacji odnotowano zwiększenie liczby pacjentów leczonych AKA osiągających CR/CRi do 20 przy medianie obserwacji 46,9 mies. i 58,2 mies. oraz 34 przy medianie obserwacji 74,5 mies. oraz wzrost odsetka pacjentów z uMRD odpowiednio do 10%, 10% oraz 9%. Dla dłuższych okresów obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych z niewykrywalną chorobą resztkową pomiędzy AKA i OBI+CHB; RB = 1,15 (95% CI: 0,18; 7,43); p = 0,8833 dla mediany obserwacji 46,9 mies. oraz 58,2 mies., RB = 1,06 (95% CI: 0,19; 5,86), p = 0,9478 dla mediany obserwacji 74,5 mies.

5.4.5 Trwała poprawa hematologiczna

W publikacji *Sharman 2020* przedstawiono wyniki oceny trwałej poprawy hematologicznej u pacjentów, u których wyjściowo odnotowano występowanie neutropenii, niedokrwistości lub trombocytopenii. Autorzy nie podali dokładnej definicji ocenianego punktu końcowego. W poniższej tabeli zebrano dane

dotyczące analizy trwałej poprawy hematologicznej przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies.

Tabela 30. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
Utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów	9*/10 ¹ (90%)	3*/6 ¹ (50%)	1,80 (0,79; 4,11) p = 0,1633	0,40 (-0,04; 0,84) p = 0,0756
Utrzymująca się poprawa stężenia hemoglobiny	44*/68 ² (65%)	36*/73 ² (49%)	1,31 (0,98; 1,76) p = 0,0677	0,15 (-0,01; 0,32) p = 0,0616
Utrzymująca się poprawa liczby płytek	29*/33 ³ (88%)	18*/36 ³ (50%)	1,76 (1,24; 2,50) p = 0,0016	0,38 (0,18; 0,58) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 liczba pacjentów z wyjściową neutropenią;

2 liczba pacjentów z wyjściową niedokrwistością;

3 liczba pacjentów z wyjściową trombocytopenią.

Wśród 68 pacjentów leczonych AKA, u których wyjściowo występowała niedokrwistość utrzymującą się poprawę stężenia hemoglobiny odnotowano u 65% chorych, a wśród odpowiadających im 73 chorych z grupy OBI+CHB – u 49%. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 1,31 [95% CI: 0,98; 1,76], p = 0,0677. Utrzymującą się poprawę liczby płytek krwi zaobserwowano u 88% leczonych AKA z wyjściową trombocytopenią, w grupie OBI+CHB ten odsetek był równy 50%. Wśród chorych leczonych akalabrutynibem odnotowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej poprawy w zakresie liczby płytek krwi w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,76 [95% CI: 1,24; 2,50], p = 0,0016). U 90% pacjentów z wyjściową neutropenią w grupie AKA utrzymywała się poprawa liczby neutrofilów, a w grupie OBI+CHB – u 50%, różnice pomiędzy grupami były nieistotnie statystycznie, RB = 1,80 (95% CI: 0,79; 4,11), p = 0,1633.

5.4.6 Czas do następnego leczenia (TTNT)

Czas do rozpoczęcia następnej linii terapii (TTNT, z ang. *Time To Next Treatment*) definiowano jako czas od randomizacji do włączenia leczenia CLL nieujętego w protokole badania, do pierwszej dawki akalabrutynibu w monoterapii u pacjentów włączonych pierwotnie do grupy OBI+CHB lub do zgonu. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny TTNT u chorych otrzymujących AKA vs OBI+CHB w badaniu *ELEVATE-TN*.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 31. Czas do następnego leczenia (TTNT); AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana TTNT	NO	NO	0,24 (0,15; 0,40), p < 0,0001
Liczba zdarzeń	11	55	-

Wdrożenia kolejnej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wymagało 11 (6%) pacjentów z grupy AKA oraz 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB. Wśród pacjentów z grupy AKA wymagających kolejnej linii terapii najczęściej stosowano przeciwciała monoklonalne anty-CD20 lub schemat RCHOP. Większość ocenianych pacjentów z grupy OBI+CHB przeszło na leczenie AKA (n = 45, 81,9%), wśród pozostałych 10 chorych, najczęściej stosowano przeciwciała monoklonalne anty-CD20 lub ibrutynib. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup, jednak zaobserwowano, że akalabrutynib powoduje istotne opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnego leczenia CLL w porównaniu do terapii OBI+CHB; HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40), p < 0,0001.

5.4.7 PROs

W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) (skala 0-52, niższa wartość oznacza większe zmęczenie, klinicznie znacząca poprawa $\geq +3$) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) (skala 0-100, niższa wartość oznacza gorszą jakość życia, klinicznie znacząca poprawa $> +8$). Ocenę wykonano u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem tych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS ≤ 34). Wykonano także analizę czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS (TTD, z ang. *clinically meaningful deterioration*, zmiana ≤ -3).

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS).

Tabela 32. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs); AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN (Walker 2021)*.

Parametr	AKA N = 156 dla GFS, N = 157 dla GHS	OBI+CHB N = 141 dla GFS, N = 142 dla GHS	Istotność różnic AKA vs OBI+CHB, p
Poprawa GFS w 4. tyg. średnia [pkt]	2,76 [N=136]	1,26 [N=121]	bd.

Parametr	AKA N = 156 dla GFS, N = 157 dla GHS	OBI+CHB N = 141 dla GFS, N = 142 dla GHS	Istotność różnic AKA vs OBI+CHB, p
Poprawa GHS w 4. tyg. średnia [pkt]	5,35 [N=137]	2,53 [N=122]	bd.
Poprawa GFS w 96. tyg. średnia [pkt]	4,94 [N=81]	3,86 [N=38]	bd.
Poprawa GHS w 96. tyg. średnia [pkt]	7,01 [N=82]	2,41 [N=38]	bd.
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia w skali GFS, mediana [mies.]	16,9	5,7	p = 0,0376

Kwestionariusz GFS wypełniło wyjściowo 157 chorych z grupy AKA oraz 141 chorych z grupy OBI+CHB, a GHS odpowiednio 157 i 142 pacjentów. Wyjściowo ciężkie zmęczenie występowało u 56 pacjentów z grupy AKA i 42 chorych z grupy OBI+CHB, wszyscy wypełnili wyjściowo oba kwestionariusze. W obu grupach nasilenie zmęczenia (wynik GFS) oraz ogólna ocena jakości życia (wynik GHS) uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku). W dłuższym okresie obserwacji, po 96 tygodniach badania odnotowano dalszą poprawę w zakresie oceny zmęczenia (średnia zmiana wyniku GFS: AKA vs OBI+CHB, 4,94 vs 3,86) oraz jakości życia (średnia zmiana wyniku GHS AKA vs OBI+CHB: 7,01 vs 2,41). Ponownie, w grupie pacjentów leczonych akalabrutynibem odnotowano liczbowo większą poprawę. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęčeniami. Mediana TTD w skali GFS wynosiła 16,9 mies. w grupie AKA vs 5,7 mies. w grupie OBI+CHB, co wskazywało na znamienne wydłużenie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, $p = 0,0376$.

5.4.8 Q-TWiST

Analiza Q-TWiST (*the Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*) jest alternatywną dla QALY metodą oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii przeciwnowotworowych, która uwzględnia toksyczność stosowanego leku oraz jego wpływ na przeżycie pacjentów. W publikacji *Sharman 2023* przedstawiono wyniki oceny czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowanego o jakość życia (Q-TWiST), w której wykorzystano indywidualne dane pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-TN*, leczonych AKA vs OBI+CHB. W ramach analizy oceniano następujące parametry: czas z toksycznością (TOX), czas bez objawów i bez toksyczności (TWiST) oraz czas od nawrotu choroby do zgonu, zakończenia obserwacji lub daty odcięcia danych (REL), na podstawie których obliczano końcowy wynik analizy –

czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST). Czas z toksycznością (TOX) definiowano jak całkowity czas, w którym u pacjenta obserwowano występowanie AEs 3-4 stopnia (w analizie dodatkowej jako definicję toksyczności przyjęto występowanie 2-4 stopnia). Ocenę pod kątem występowania toksyczności terapii prowadzono w okresie od randomizacji do dnia przed nawrotem choroby (progresja oceniana przez badacza lub zgon) lub do ucięcia obserwacji (dla chorych, u których nie wystąpił nawrót choroby). Z kolei, TWiST stanowił całkowity czas bez objawów (w tym bez progresji) lub toksyczności, analizowany zgodnie z opisanymi powyżej definicjami. REL definiowano jako czas od dnia nawrotu choroby (lub jeden dzień po ucięciu obserwacji, u pacjentów, u których nie wystąpił nawrót choroby) do zgonu.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowanego o jakość życia (Q-TWiST) przeprowadzonej na podstawie danych pacjentów włączonych do badania *ELEVATE-TN*, przedstawione w publikacji *Sharman 2023*.

Tabela 33. Analiza czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowanego o jakość życia (Q-TWiST), AKA vs OBI+CHB, badanie *ELEVATE-TN* (*Sharman 2023*).

Punkt końcowy	AKA, N = 179		OBI+CHB, N = 177		AKA vs OBI+CHB, oszacowana średnia różnica (95% CI) [mies.]
	N	Czas trwania, średnia (95% CI) [mies.]	N	Czas trwania, średnia (95% CI) [mies.]	
Analiza, z definicją toksyczności przyjętą jako występowanie AEs 3-4 stopnia					
TOX	97	2,33 (1,47, 3,30)	132	2,48 (1,61, 3,51)	-0,15 (-1,48, 1,15), p = 0,8245
TWiST	179	39,49 (37,56, 41,28)	177	26,08 (23,86, 28,27)	13,42 (10,49, 16,34), p <0,0001
REL	36	2,26 (1,09, 3,57)	115	14,48 (12,36, 16,63)	-12,22 (-14,68, -9,74), p <0,0001
Q-TWiST (analiza główna) ¹	179	41,79 (40,37, 43,08)	177	34,56 (32,98, 36,08)	7,23 (5,14, 9,29), p <0,0001
Q-TWiST (analiza wrażliwości) ²	179	35,92 (34,89, 36,80)	177	34,61 (33,31, 35,76)	1,31 (-0,23, 2,86), p = 0,0979
Analiza, z definicją toksyczności przyjętą jako występowanie AEs 2-4 stopnia					
TOX	165	15,77 (13,38, 18,20)	165	10,32 (8,40, 12,31)	5,45 (2,35, 8,50) p = 0,0006
TWiST	179	26,06 (23,43, 28,68)	176	18,24 (16,16, 20,36)	7,82 (4,45, 11,21) p <0,0001
REL	36	2,26 (1,09, 3,57)	115	14,48 (12,36, 16,63)	-12,22 (-14,68, -9,74) p <0,0001
Q-TWiST (analiza główna) ¹	179	35,07 (33,46, 36,63)	177	30,64 (29,15, 32,08)	4,43 (2,27, 6,59) p <0,0001

Punkt końcowy	AKA, N = 179		OBI+CHB, N = 177		AKA vs OBI+CHB, oszacowana średnia różnica (95% CI) [mies.]
	N	Czas trwania, średnia (95% CI) [mies.]	N	Czas trwania, średnia (95% CI) [mies.]	
Q-TWiST (analiza wrażliwości) ²	179	35,52 (34,50, 36,41)	177	35,51 (34,18, 36,69)	0,02 (-1,55, 1,61) p = 0,9835

- 1 wynik końcowy (Q-TWiST) obliczono na podstawie średnich wartości TOX, TWiST oraz REL do daty odcięcia danych, po przypisaniu im odpowiednich wag użyteczności, przyjętych arbitralnie jako: 0,5 dla TOX i REL oraz 1,0 dla TWiST;
- 2 wynik końcowy (Q-TWiST) obliczono na podstawie średnich wartości TOX, TWiST oraz REL do daty odcięcia danych, po przypisaniu im odpowiednich wag użyteczności, oszacowanych na podstawie danych z kwestionariusza EQ-5D-3L wypełnianego przez pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*.

W przeprowadzonej analizie (definicja toksyczności przyjęta jako występowanie AEs 3-4 stopnia) nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie czasu występowania toksyczności (TOX), MD = -0,15 (95% CI: -1,48, 1,15) mies., p = 0,8245. Odnotowano istotnie dłuższy średni czas bez toksyczności oraz objawów choroby w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, MD = 13,42 (95% CI: 10,49, 16,34) mies., p < 0,0001. Z kolei, czas przeżycia po nawrocie choroby (REL) był istotnie krótszy podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB: MD = -12,22 (95% CI: -14,68, -9,74) mies., p < 0,0001. W przeprowadzonej analizie (analiza główna) odnotowano znamienne dłuższy czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) w grupie pacjentów leczonych AKA w porównaniu do OBI+CHB, MD = 7,23 (95% CI: 5,14, 9,29) mies., p < 0,0001.

Ponadto, przeprowadzono analizę, w której toksyczność leczenia definiowano jako występowanie AEs 2-4 stopnia, co miało na celu uchwycenie stosunkowo lżejszych zdarzeń niepożądanych, wpływających jednak na jakość życia leczonych pacjentów. Czas występowania toksyczności (TOX) w grupie AKA był znamienne dłuższy niż w grupie OBI+CHB (MD = 5,45 [95% CI: 2,35, 8,50], p = 0,0006). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że zdecydowanie dłuższy czas leczenia w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (akalabrutynib stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, a OBI+CHB stosowano w ograniczonym czasowo, 6-miesięcznym, schemacie leczenia). Ponadto, odnotowano istotnie dłuższy średni czas bez toksyczności oraz objawów choroby (TWiST) w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB oraz istotnie krótszy czas przeżycia po nawrocie choroby (REL). Czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) był istotnie dłuższy u pacjentów leczonych akalabrutynibem w porównaniu do terapii OBI+CHB, MD = 4,43 (95% CI: 2,27, 6,59), p < 0,0001 (analiza główna).

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *ELEVATE-TN* przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Pierwszą analizę występowania działań niepożądanych przeprowadzono przy medianie obserwacji równej 28,3 mies., kiedy mediana czasu terapii wynosiła 27,7 mies. w grupie AKA oraz 5,6 mies. w grupie OBI+CHB. W kolejnych analizach mediana czasu leczenia w grupach AKA vs OBI+CHB była równa odpowiednio 45,7 mies. vs 5,6 mies. przy medianie obserwacji 46,9 mies., 58,0 mies. vs 5,6 mies. dla OBI + 5,5 mies. dla CHB przy medianie obserwacji 58,2 mies. oraz 74,4 mies. vs 5,6 mies. dla OBI + 5,5 mies. dla CHB. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny AEs ogółem, ciężkich (*serious*) AEs, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, AEs szczególnego zainteresowania klinicznego oraz innych.

5.5.1 AEs ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania jakichkolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Tabela 34. AEs ogółem; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
AEs ogółem bez względu na stopień nasilenia	170/179 (95,0%)	167/169 (98,8%)	0,96 (0,93; 1,00); p = 0,0382	-0,04 (-0,07; 0,00); NNT = 27 (14; 397); p = 0,0360
AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	0,71 (0,60; 0,85); p = 0,0002	-0,20 (-0,30; -0,10); NNT = 5 (4; 10); p <0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

5.5.2 Najczęstsze AEs

Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs zarówno bez względu na stopień nasilenia jak i ≥ 3 stopnia nasilenia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 35. Poszczególne AEs – bez względu na stopień nasilenia i ≥ 3 stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥ 3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>) ¹								
Ból głowy	66/179 (36,9%)	20/169 (11,8%)	3,12 (1,98; 4,91); p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,34); NNH = 4 (3; 7); p < 0,0001	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Biegunka	62/179 (34,6%)	36/169 (21,3%)	1,63 (1,14; 2,31); p = 0,0069	0,13 (0,04; 0,23); NNH = 8 (5; 25); p = 0,0050	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Neutropenia	19/179 (10,6%)	76/169 (45,0%)	0,24 (0,15; 0,37); p < 0,0001	-0,34 (-0,43; -0,26); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	17/179 (9,5%)	70/169 (41,4%)	0,23 (0,14; 0,37); p < 0,0001	-0,32 (-0,41; -0,23); NNH = 4 (3; 5); p < 0,0001
Zmęczenie	33/179 (18,4%)	29/169 (17,2%)	1,07 (0,68; 1,69); p = 0,7560	0,01 (-0,07; 0,09); p = 0,7556	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Urazy	27/179 (15,1%)	7/169 (4,1%)	3,64 (1,63; 8,14); p = 0,0016	0,11 (0,05; 0,17); NNH = 10 (6; 21); p = 0,0004	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ból stawów	28/179 (15,6%)	8/169 (4,7%)	3,30 (1,55; 7,05); p = 0,0020	0,11 (0,05; 0,17); NNH = 10 (6; 22); p = 0,0006	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Kaszel	33/179 (18,4%)	15/169 (8,9%)	2,08 (1,17; 3,68); p = 0,0124	0,10 (0,02; 0,17); NNH = 11 (6; 41); p = 0,0085	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie górnych dróg oddechowych	33/179 (18,4%)	14/169 (8,3%)	2,23 (1,24; 4,01); p = 0,0077	0,10 (0,03; 0,17); NNH = 10 (6; 33); p = 0,0047	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Nudności	40/179 (22,3%)	53/169 (31,4%)	0,71 (0,50; 1,01); p = 0,0596	-0,09 (-0,18; 0,00); p = 0,0570	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zawroty głowy	21/179 (11,7%)	10/169 (5,9%)	1,98 (0,96; 4,09); p = 0,0636	0,06 (0,00; 0,12); p = 0,0536	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ból pleców	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); p = 0,0985	0,06 (-0,01; 0,12); p = 0,0896	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zaparcia	20/179 (11,2%)	17/169 (10,1%)	1,11 (0,60; 2,05); p = 0,7364	0,01 (-0,05; 0,08); p = 0,7358	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Reakcja związane z wlewem	0/179 (0,0%)	67/169 (39,6%)	0,01 (0,00; 0,11); p = 0,0005	-0,40 (-0,47; -0,32); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	0/179 (0,0%)	9/169 (5,3%)	0,05 (0,00; 0,85); p = 0,0380	-0,05 (-0,09; -0,02); NNT = 19 (12; 56); p = 0,0032
Wymioty	22/179 (12,3%)	19/169 (11,2%)	1,09 (0,61; 1,95); p = 0,7620	0,01 (-0,06; 0,08); p = 0,7616	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Gorączka	12/179 (6,7%)	35/169 (20,7%)	0,32 (0,17; 0,60); p = 0,0004	-0,14 (-0,21; -0,07); NNT = 8 (5; 15) p = 0,0001	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Małopłytkowość	13/179 (7,3%)	24/169 (14,2%)	0,51 (0,27; 0,97); p = 0,0404	-0,07 (-0,13; 0,00); NNT = 15 (8; 225); p = 0,0362	5/179 (2,8%)	20/169 (11,8%)	0,24 (0,09; 0,61); p = 0,0031	-0,09 (-0,14; -0,04); NNT = 12 (7; 28); p = 0,0011
Obrzęki obwodowe	16/179 (8,9%)	12/169 (7,1%)	1,26 (0,61; 2,58); p = 0,5300	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,5272	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ból kończyn	11/179 (6,1%)	7/169 (4,1%)	1,48 (0,59; 3,74); p = 0,4027	0,02 (-0,03; 0,07); p = 0,3961	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie układu moczowego	22/179 (12,3%)	8/169 (4,7%)	2,60 (1,19; 5,67); p = 0,0167	0,08 (0,02; 0,13); NNH = 14 (8; 57) p = 0,0104	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Niedokrwistość	25/179 (14,0%)	20/169 (11,8%)	1,18 (0,68; 2,04); p = 0,5543	0,02 (-0,05; 0,09); p = 0,5525	12/179 (6,7%)	12/169 (7,1%)	0,94 (0,44; 2,04); p = 0,8840	0,00 (-0,06; 0,05); p = 0,8840

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Wysypka	25/179 (14,0%)	8/169 (4,7%)	2,95 (1,37; 6,36); p = 0,0058	0,09 (0,03; 0,15); NNH = 11 (7; 31); p = 0,0026	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dreszcze	8/179 (4,5%)	14/169 (8,3%)	0,54 (0,23; 1,25); p = 0,1513	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1459	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	17/179 (9,5%)	7/169 (4,1%)	2,29 (0,98; 5,39); p = 0,0571	0,05 (0,00; 0,11); p = 0,0452	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie płuc	13/179 (7,3%)	5/169 (3,0%)	2,45 (0,89; 6,74); p = 0,0813	0,04 (0,00; 0,09); p = 0,0655	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Zmniejszony apetyt	10/179 (5,6%)	13/169 (7,7%)	0,73 (0,33; 1,61); p = 0,4316	-0,02 (-0,07; 0,03); p = 0,4309	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Duszność	12/179 (6,7%)	17/169 (10,1%)	0,67 (0,33; 1,35); p = 0,2616	-0,03 (-0,09; 0,02); p = 0,2593	3/179 (1,7%)	3/169 (1,8%)	0,94 (0,19; 4,61); p = 0,9434	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9434
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)²								
Biegunka	72/179 (40,2%)	36/169 (21,3%)	1,89 (1,34; 2,65); p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,28); NNH = 6 (4; 11); p < 0,0001	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Ból głowy	68/179 (38,0%)	20/169 (11,8%)	3,21 (2,04; 5,04); p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35); NNH = 4 (3; 6); p < 0,0001	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Neutropenia	22/179 (12,3%)	76/169 (45,0%)	0,27 (0,18; 0,42); p < 0,0001	-0,33 (-0,42; -0,24); NNT = 4 (3; 5); p < 0,0001	20/179 (11,2%)	70/169 (41,4%)	0,27 (0,17; 0,42); p < 0,0001	-0,30 (-0,39; -0,22); NNT = 4 (3; 5); p < 0,0001
Zmęczenie	39/179 (21,8%)	30/169 (17,8%)	1,23 (0,80; 1,88); p = 0,3470	0,04 (-0,04; 0,12); p = 0,3436	2/179 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,94 (0,13; 6,63); p = 0,9539	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9539

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ból stawów	35/179 (19,6%)	8/169 (4,7%)	4,13 (1,97; 8,65); p = 0,0002	0,15 (0,08; 0,21); NNH = 7 (5; 13); p < 0,0001	2/179 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,94 (0,13; 6,63); p = 0,9539	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9539
Kaszel	40/179 (22,3%)	15/169 (8,9%)	2,52 (1,45; 4,39); p = 0,0011	0,13 (0,06; 0,21); NNH = 8 (5; 17); p = 0,0004	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46/179 (25,7%)	16/169 (9,5%)	2,71 (1,60; 4,61); p = 0,0002	0,16 (0,08; 0,24); NNH = 7 (5; 12); p < 0,0001	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Nudności	41/179 (22,9%)	53/169 (31,4%)	0,73 (0,52; 1,04); p = 0,0779	-0,08 (-0,18; 0,01); p = 0,0753	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	0,94 (0,02; 47,33); p = 0,9772	0,00 (-0,01; 0,01); p = 1,0000
Reakcje związane z wlewem	0/179 (0,0%)	68/169 (40,2%)	0,01 (0,00; 0,11); p = 0,0004	-0,40 (-0,48; -0,33); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	0/179 (0,0%)	10/169 (5,9%)	0,04 (0,00; 0,76); p = 0,0317	-0,06 (-0,10; -0,02); NNT = 17 (11; 46); p = 0,0017
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)³								
Biegunka	76/179 (42,5%)	36/169 (21,3%)	1,99 (1,42; 2,79) p < 0,0001	0,21 (0,12; 0,31) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00) p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2937
Ból głowy	70/179 (39,1%)	20/169 (11,8%)	3,30 (2,11; 5,18) p < 0,0001	0,27 (0,19; 0,36) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65) p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2475
Ból stawów	47/179 (26,3%)	10/169 (5,9%)	4,44 (2,32; 8,49) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001	2/179 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,94 (0,13; 6,63) p = 0,9539	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9539
Neutropenia	22/179 (12,3%)	77/169 (45,6%)	0,27 (0,18; 0,41) p < 0,0001	-0,33 (-0,42; -0,24) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001	20/179 (11,2%)	71/169 (42,0%)	0,27 (0,17; 0,42) p < 0,0001	-0,31 (-0,40; -0,22) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nudności	44/179 (24,5%)	53/169 (31,4%)	0,78 (0,56; 1,10) p = 0,1603	-0,07 (-0,16; 0,03) p = 0,1583	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	1/179 (0,6%)	69/169 (40,8%)	0,01 (0,00; 0,10) p < 0,0001	-0,40 (-0,48; -0,33) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001	0/179 (0,0%)	10/169 (5,9%)	0,04 (0,00; 0,76) p = 0,0317	-0,06 (-0,10; -0,02) NNT = 17 (11; 46) p = 0,0017
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)^{4, 5}								
Biegunka	76 (42,5%)	bd.	-	-	1 (0,6%)	bd.	-	-
Ból głowy	70 (39,1%)	bd.	-	-	2 (1,1%)	bd.	-	-
Ból stawów	49 (27,4%)	bd.	-	-	2 (1,1%)	bd.	-	-
Neutropenia	23 (12,8%)	bd.	-	-	21 (11,7%)	bd.	-	-
Zmęczenie	43 (24,0%)	bd.	-	-	2 (1,1%)	bd.	-	-
Kaszel	45 (25,1%)	bd.	-	-	1 (0,6%)	bd.	-	-
COVID-19	38 (21,2%)	bd.	-	-	13 (7,3%)	bd.	-	-
Trombocytopenia	16 (8,9%)	bd.	-	-	6 (3,4%)	bd.	-	-
Zapalenie płuc	27 (15,1%)	bd.	-	-	11 (6,1%)	bd.	-	-
Nadciśnienie tętnicze	19 (10,6%)	bd.	-	-	9 (5,0%)	bd.	-	-
Omdlenie ⁶	5 (2,8%)	bd.	-	-	4 (2,2%)	bd.	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

1 AEs występujące u ≥10% pacjentów w dowolnej grupie;

2 AEs występujące u ≥25% pacjentów w dowolnej grupie;

3 AEs występujące u ≥30% pacjentów w dowolnej grupie;

4 AEs występujące u ≥30% u pacjentów leczonych AKA lub AEs ≥3 stopnia występujące u ≥5% pacjentów leczonych AKA;

5 w doniesieniu konferencyjnym przedstawiono wyłącznie dane dotyczące występowania AEs u chorych leczonych akalabrutynibem, częstość występowania AEs w grupie OBI+CHB podano w poprzednich publikacjach;

6 nie dotyczy omdleń kardiogennych.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji 28,3 mies. odnotowano istotnie częstsze występowanie następujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91], $p < 0,0001$), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31], $p = 0,0069$), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], $p = 0,0016$), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05], $p = 0,0020$), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68], $p = 0,0124$), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01], $p = 0,0077$), zakażenie układu moczowego (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67], $p = 0,0167$) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI: 1,37; 6,36], $p = 0,0058$). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 58,2 mies.) znamienne częstsze występowanie zdarzeń w grupie AKA vs OBI+CHB utrzymywało się dla biegunki, bólu głowy i bólu stawów, odpowiednio RR = 1,99 (95% CI: 1,42; 2,79), $p < 0,0001$, RR = 3,30 (95% CI: 2,11; 5,18), $p < 0,0001$, RR = 4,44 (95% CI: 2,32; 8,49), $p < 0,0001$. Z kolei znamienne rzadziej podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB odnotowano neutropenię (RR = 0,24 [95% CI: 0,15; 0,37], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,11], $p = 0,0005$; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), gorączkę (RR = 0,32 [95% CI: 0,17; 0,60], $p = 0,0004$) oraz małopłytkowość (RR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97], $p = 0,0404$). Podobnie, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. ryzyko występowania neutropenii i reakcji związanych z wlewem było istotnie niższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,0001$ i RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,10), $p < 0,0001$.

W ocenie ryzyka poszczególnych AEs ≥ 3 stopnia nasilenia w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wszystkie istotne statystycznie różnice odnotowano na korzyść akalabrutynibu. Znamienne rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,37], $p < 0,0001$, mediana obserwacji 58,2 mies.: RR = 0,27 [95% CI: 0,17; 0,42], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,05 [95% CI: 0,00; 0,85], $p = 0,0380$; mediana 58,2 mies. RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,76], $p = 0,031$; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem) oraz małopłytkowość (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,61], $p = 0,0031$).

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

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

Tabela 36. AEs $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥ 3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)								
Pacjenci z ≥ 1 AE	162/179 (90,5%)	167/169 (98,8%)	0,92 (0,87; 0,96); p = 0,0006	-0,08 (-0,13; -0,04); NNT = 13 (8; 27); p = 0,0004	50/179 (27,9%)	117/169 (69,2%)	0,40 (0,31; 0,52); p < 0,0001	-0,41 (-0,51; -0,32); NNT = 3 (2; 4); p < 0,0001
Ból głowy	61/179 (34,1%)	20/169 (11,8%)	2,88 (1,82; 4,56); p < 0,0001	0,22 (0,14; 0,31); NNH = 5 (4; 8); p < 0,0001	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Biegunka	45/179 (25,1%)	36/169 (21,3%)	1,18 (0,80; 1,73); p = 0,3985	0,04 (-0,05; 0,13); p = 0,3959	0/179 (0,0%)	3/169 (1,8%)	0,13 (0,01; 2,59); p = 0,1841	-0,02 (-0,04; 0,00); p = 0,1252
Neutropenia	12/179 (6,7%)	76/169 (45,0%)	0,15 (0,08; 0,26); p < 0,0001	-0,38 (-0,47; -0,30); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	12/179 (6,7%)	70/169 (41,4%)	0,16 (0,09; 0,29); p < 0,0001	-0,35 (-0,43; -0,26); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001
Zmęczenie	25/179 (14,0%)	29/169 (17,2%)	0,81 (0,50; 1,33); p = 0,4119	-0,03 (-0,11; 0,04); p = 0,4116	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Urazy	23/179 (12,8%)	6/169 (3,6%)	3,62 (1,51; 8,67); p = 0,0039	0,09 (0,04; 0,15); NNH = 11 (7; 28); p = 0,0012	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Nudności	29/179 (16,2%)	53/169 (31,4%)	0,52 (0,35; 0,77); p = 0,0012	-0,15 (-0,24; -0,06); NNT = 7 (5; 16); p = 0,0008	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawroty głowy	13/179 (7,3%)	10/169 (5,9%)	1,23 (0,55; 2,72); p = 0,6144	0,01 (-0,04; 0,07); p = 0,6125	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	0/179 (0,0%)	67/169 (39,6%)	0,01 (0,00; 0,11); p = 0,0005	-0,40 (-0,47; -0,32); NNT = 3 (3; 4); p < 0,0001	0/179 (0,0%)	9/169 (5,3%)	0,05 (0,00; 0,85); p = 0,0380	-0,05 (-0,09; -0,02); NNT = 19 (12; 56); p = 0,0032

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	Bez względu na stopień nasilenia				≥3 stopnia nasilenia			
	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Kaszel	20/179 (11,2%)	15/169 (8,9%)	1,26 (0,67; 2,38); p = 0,4778	0,02 (-0,04; 0,09); p = 0,4747	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Małopłytkowość	8/179 (4,5%)	24/169 (14,2%)	0,31 (0,15; 0,68); p = 0,0033	-0,10 (-0,16; -0,04); NNT = 11 (7; 28); p = 0,0017	3/179 (1,7%)	20/169 (11,8%)	0,14 (0,04; 0,47); p = 0,0013	-0,10 (-0,15; -0,05); NNT = 10 (7; 21); p = 0,0001
Ból stawów	17/179 (9,5%)	8/169 (4,7%)	2,01 (0,89; 4,53); p = 0,0935	0,05 (-0,01; 0,10); p = 0,0814	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Gorączka	7/179 (3,9%)	34/169 (20,1%)	0,19 (0,09; 0,43); p < 0,0001	-0,16 (-0,23; -0,10); NNT = 7 (5; 11); p < 0,0001	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Zaparcia	11/179 (6,1%)	17/169 (10,1%)	0,61 (0,29; 1,27); p = 0,1850	-0,04 (-0,10; 0,02); p = 0,1814	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Niedokrwiistość	20/179 (11,2%)	20/169 (11,8%)	0,94 (0,53; 1,69); p = 0,8468	-0,01 (-0,07; 0,06); p = 0,8469	11/179 (6,1%)	12/169 (7,1%)	0,87 (0,39; 1,91); p = 0,7202	-0,01 (-0,06; 0,04); p = 0,7204
Dreszcze	5/179 (2,8%)	14/169 (8,3%)	0,34 (0,12; 0,92); p = 0,0330	-0,05 (-0,10; -0,01); NNT = 19 (10; 147); p = 0,0251	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19/179 (10,6%)	14/169 (8,3%)	1,28 (0,66; 2,47); p = 0,4600	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,4565	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Wymioty	16/179 (8,9%)	19/169 (11,2%)	0,80 (0,42; 1,49); p = 0,4762	-0,02 (-0,09; 0,04); p = 0,4760	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Ból pleców	19/179 (10,6%)	14/169 (8,3%)	1,28 (0,66; 2,47); p = 0,4600	0,02 (-0,04; 0,08); p = 0,4565	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Wysypka	18/179 (10,1%)	7/169 (4,1%)	2,43 (1,04; 5,67); p = 0,0402	0,06 (0,01; 0,11); NNH = 17 (9; 173); p = 0,0297	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

5.5.4 Ciężkie AEs

W poniższej tabeli zaprezentowano informacje na temat ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia, które odnotowano w próbie *ELEVATE-TN*.

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

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
Ciężkie (<i>serious</i>) bez względu na stopień nasilenia	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	1,45 (1,02; 2,08); p = 0,0394	0,10 (0,01; 0,19); NNH = 11 (6; 142); p = 0,0349
Ciężkie (<i>serious</i>) w ≥ 3 stopniu nasilenia	53/179 (29,6%)	33/169 (19,5%)	1,52 (1,04; 2,22); p = 0,0320	0,10 (0,01; 0,19); NNH = 10 (6; 90); p = 0,0276

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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

W poniższych tabelach została przedstawiona ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs występujących z częstością $\geq 2\%$ w dowolnej grupie pacjentów zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak również w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Tabela 38. Poszczególne SAEs; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

SAEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
SAEs bez względu na stopień nasilenia				
Zapalenie płuc	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)	1,57 (0,38; 6,48); p = 0,5303	0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,5236
Reakcja związana z wlewem	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Niedokrwistość	4/179 (2,2%)	0/169 (0,0%)	8,50 (0,46; 156,69); p = 0,1501	0,02 (0,00; 0,05); p = 0,0705
Gorączka neutropeniczna	2/179 (1,1%)	7/169 (4,1%)	0,27 (0,06; 1,28); p = 0,0991	-0,03 (-0,06; 0,00); p = 0,0791
Urosepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rak podstawnomórkowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie tkani łącznej	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewłękła obturacyjna choroba płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Upadek	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rinowirusem	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Rak kolczystokomórkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Astenia	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381

SAEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Gorączka	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Zakażenie dróg oddechowych	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	8/169 (4,7%)	0,06 (0,00; 0,96); p = 0,0464	-0,05 (-0,08; -0,01); NNT = 22 (13; 74); p = 0,0058
Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Zawał serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Duszność	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Niedotlenienie	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Wysięk opłucnowy	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
SAEs ≥3 stopnia nasilenia				
Zapalenie płuc	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Reakcja związana z wlewem	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Niedokrwistość	4/179 (2,2%)	0/169 (0,0%)	8,50 (0,46; 156,69); p = 0,1501	0,02 (0,00; 0,05); p = 0,0705
Gorączka neutropeniczna	2/179 (1,1%)	7/169 (4,1%)	0,27 (0,06; 1,28); p = 0,0991	-0,03 (-0,06; 0,00); p = 0,0791
Urosepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rak podstawnomórkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie tkani łącznej	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewłokła obturacyjna choroba płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Upadek	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rinowirusem	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie ryzyka wystąpienia poszczególnych SAEs zespół rozpadu guza występował istotnie rzadziej podczas terapii AKA. Taką zależność zaobserwowano zarówno w analizie uwzględniającej zdarzenia bez względu na stopień nasilenia (RR = 0,06 [95% CI: 0,00; 0,96]; p = 0,0464), jak i w analizie AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (RR = 0,06 [95% CI: 0,00; 0,96], p = 0,0464). W przypadku pozostałych analizowanych SAEs nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi interwencjami.

5.5.5 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

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

Tabela 39. AEs prowadzące do zakończenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%*) ¹	0,60 (0,33; 1,09); p = 0,0949	-0,06 (-0,13; 0,01); p = 0,0911
AEs prowadzące do zakończenia leczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia ²	22/179 (12,3%)	26/177 (14,7%) [^]	0,84 (0,49; 1,42) p = 0,5084	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5075
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	29/179 (16%)	26*/177 ³ (14%)	1,10 (0,68; 1,79) p = 0,6933	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6930
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)				
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia ²	32/179 (18%)	bd.	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość procentowa podana przez autorów *Sharman 2020* wynosiła 14,1% w grupie OBI+CHB, podczas gdy obliczenia własne wykazały wartość równą 14,8%;

2 dane z wykresu przedstawiającego przepływ pacjentów;

3 w doniesieniu konferencyjnym podano jedynie wartość procentową – 14%, jako najbliższe temu wartości przyjęto n/N = 26/177 (14,7%).

Odsetek pacjentów leczonych schematem OBI+CHB, którzy zakończyli terapię z powodu występowania zdarzeń niepożądanych wynosił około 14%. W grupie pacjentów stosujących ciągle leczenie akalabrutynibem AEs prowadzące do zakończenia leczenia odnotowano u 8,9% chorych przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. oraz 18% chorych przy medianie 74,5 mies. Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (dla najdłuższego okresu obserwacji; AKA: 74,4 mies. vs OBI: 5,6 mies., CHB: 5,5 mies.), w przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ryzyku występowania AEs prowadzących do zakończenia terapii, RR = 1,10 (95% CI: 0,68; 1,79), p = 0,6933.

5.5.6 Zgony

Informacje na temat zgonów odnotowanych w próbie *ELEVATE-TN* zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 40. Zgony; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

Zdarzenie	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
Zgony ogółem	12/179 (6,7%)	15/169 (8,9%)	0,76 (0,36; 1,57); p = 0,4508	-0,02 (-0,08; 0,03); p = 0,4504
Pierwotne przyczyny zgonów				
Progresja CLL	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Transformacja Richtera	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Inne [^]	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Nieznane	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Zdarzenia niepożądane	6 ^{^^} /179 (3,4%)	11/169 (6,5%)	0,51 (0,19; 1,36); p = 0,1810	-0,03 (-0,08; 0,01); p = 0,1747
W ciągu 30 dni od ostatniej dawki				
Ostra białaczka mielomonocyto-	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa bakteryjna	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Aspergiloza oskrzelowo-	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Gorączka neutropeniczna	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
IV stadium raka żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wole	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Gruźlica płuc	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zapalenie mięśni	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Choroba Parkinsona	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie płuc	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Przerzuty do kości	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sepsa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wstrząs septyczny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ponad 30 dni od ostatniej dawki				

Zdarzenie	AKA, n/N (%*)	OBI+CHB, n/N (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ostry zawał mięśnia sercowego	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Nowotwór mózgu	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Rak przewodów żółciowych	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwotok z wrzodu dwunastnicy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Pneumokokowe zapalenie płuc	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwotok podpajęczynówkowy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

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

AEs były przyczyną zgonu u 3,4% chorych z grupy AKA i 6,5% pacjentów z grupy OBI+CHB. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami w żadnym z punktów końcowych rozpatrywanych w kontekście zgonu.

5.5.7 AEs szczególnego zainteresowania klinicznego

Do predefiniowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania klinicznego (ECIs, z ang. *Events of Clinical Interest*) ocenianych w badaniu *ELEVATE-TN* należały: zdarzenia kardiologiczne, w tym migotanie przedsionków oraz tachyarytmie komorowe, powikłania krwotoczne, nadciśnienie tętnicze, zakażenia oraz zespół rozpadu guza.

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 41. Klinicznie istotne AEs – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)				

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zdarzenia kardiologiczne	25/179 (14,0%)	13/169 (7,7%)	1,82 (0,96; 3,43); p = 0,0662	0,06 (0,00; 0,13); p = 0,0575
Migotanie przedsionków	7/179 (3,9%)	1/169 (0,6%)	6,61 (0,82; 53,15); p = 0,0758	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0339
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawienia	70/179 (39,1%)	20/169 (11,8%)	3,30 (2,11; 5,18); p < 0,0001	0,27 (0,19; 0,36); NNH = 4 (3; 6); p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	8/179 (4,5%)	6/169 (3,6%)	1,26 (0,45; 3,55); p = 0,6636	0,01 (-0,03; 0,05); p = 0,6617
Zakażenia	117/179 (65,4%)	74/169 (43,8%)	1,49 (1,22; 1,83); p < 0,0001	0,22 (0,11; 0,32); NNH = 5 (4; 9); p < 0,0001
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	15/169 (8,9%)	0,03 (0,00; 0,51); p = 0,0148	-0,09 (-0,13; -0,04); NNT = 12 (8; 23); p < 0,0001
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	16/179 (9%)	13/169 (8%)	1,16 (0,58; 2,34) p = 0,6746	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6735
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)				
Zdarzenia kardiologiczne	34/179 (19,0%)	13/169 (7,7%)	2,47 (1,35; 4,52); p = 0,0033	0,11 (0,04; 0,18); NNH = 9 (6; 24); p = 0,0016
Migotanie/trzepotanie przedsionków	11/179 (6,1%)	1/169 (0,6%)	10,39 (1,36; 79,58); p = 0,0243	0,06 (0,02; 0,09); NNH = 19 (11; 55); p = 0,0033
Nadciśnienie tętnicze	13/179 (7,3%)	7/169 (4,1%)	1,75 (0,72; 4,29); p = 0,2185	0,03 (-0,02; 0,08); p = 0,2069
Krwawienie	75/179 (41,9%)	20/169 (11,8%)	3,54 (2,27; 5,53); p < 0,0001	0,30 (0,21; 0,39); NNH = 4 (3; 5); p < 0,0001
Poważne krwawienie ¹	7/179 (3,9%)	2/169 (1,2%)	3,30 (0,70; 15,68) p = 0,1325	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1026
Zakażenia	132/179 (73,7%)	75/169 (44,4%)	1,66 (1,37; 2,01); p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,39); NNH = 4 (3; 6); p < 0,0001
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	24/179 (13,4%)	7/169 (4,1%)	3,24 (1,43; 7,31); p = 0,0047	0,09 (0,03; 0,15); NNH = 11 (7; 30); p = 0,0018
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	11/179 (6,1%)	3/169 (1,8%)	3,46 (0,98; 12,19); p = 0,0532	0,04 (0,00; 0,08); p = 0,0341
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)				

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zdarzenia kardiologiczne	39/179 (21,8%)	13/169 (7,7%)	2,83 (1,57; 5,12) p = 0,0006	0,14 (0,07; 0,21) NNH = 8 (5; 15) p = 0,0001
Migotanie przedsionków	13/179 (7,3%)	1/169 (0,6%)	12,27 (1,62; 92,81) p = 0,0151	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 38) p = 0,0010
Krwawienie	78/179 (43,6%)	20/169 (11,8%)	3,68 (2,36; 5,74) p < 0,0001	0,32 (0,23; 0,40) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Poważne krwawienie ²	8/179 (4,5%)	2/169 (1,2%)	3,78 (0,81; 17,53) p = 0,0898	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0610
Nadciśnienie tętnicze	16/179 (8,9%)	6/169 (3,6%)	2,52 (1,01; 6,28) p = 0,0478	0,05 (0,00; 0,10) NNH = 19 (10; 276) p = 0,0356
Zakażenia	135/179 (75,4%)	75/169 (44,4%)	1,70 (1,41; 2,05) p < 0,0001	0,31 (0,21; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	27/179 (15,1%)	7/169 (4,1%)	3,64 (1,63; 8,14) p = 0,0016	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 10 (6; 21) p = 0,0004
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	13/179 (7,3%)	3/169 (1,8%)	4,09 (1,19; 14,10) p = 0,0257	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 19 (11; 84) p = 0,0122
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)				
Zdarzenia kardiologiczne	42/179 (23,5%)	bd.	-	-
Migotanie przedsionków	16/179 (8,9%)	bd.	-	-
Krwawienie	81/179 (45,3%)	bd.	-	-
Poważne krwawienie	10/179 (5,6%)	bd.	-	-
Nadciśnienie tętnicze	20/179 (11,2%)	bd.	-	-
Zakażenia	144/179 (80,4%)	bd.	-	-
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	35/179 (19,6%)	bd.	-	-
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	22/179 (12,3%)	bd.	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 poważne krwawienie definiowano jako zdarzenie krwotoczne ciężkie (*serious*) lub ≥ 3 stopnia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia.

Wśród predefiniowanych AEs szczególnego zainteresowania klinicznego najczęściej występowały zakażenia, przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. oceniane zdarzenia bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 75,4% pacjentów leczonych AKA oraz u 44,4% w grupie OBI+CHB, co wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka występowania w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,70 (95% CI: 1,41; 2,05), $p < 0,0001$. U pacjentów leczonych AKA odnotowano także istotne zwiększenie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych (bez względu na stopień nasilenia) w porównaniu do terapii OBI+CHB, znamienne częściej występowało: migotanie przedsionków (8,9% vs 3,6%, RR = 12,27 [95% CI: 1,62; 92,81], $p = 0,0151$) i nadciśnienie tętnicze (7,3% vs 0,6% RR = 2,52 [95% CI: 1,01; 6,28], $p = 0,0478$). Krwawienie zaobserwowano u 43,6% leczonych AKA oraz u 11,8% otrzymujących OBI+CHB, co wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka występowania krwawień w grupie AKA vs OBI+CHB, RR = 3,68 (95% CI: 2,36; 5,74), $p < 0,0001$. Poważne krwawienia (*major bleeding*) definiowane jako zdarzenie ciężkie (*serious*) lub w ≥ 3 stopniu nasilenia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia odnotowano u niższego odsetka chorych – AKA vs OBI+CHB, odpowiednio: 4,5% vs 1,2%, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 3,78 (95% CI: 0,81; 17,53), $p = 0,0898$. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wtórne pierwotne nowotwory złośliwe były równe 15,1% w grupie AKA oraz 4,1% w grupie OBI+CHB, ryzyko występowania ocenianych zdarzeń było istotnie większe w grupie AKA vs OBI+CHB, RR = 3,64 (95% CI: 1,63; 8,14), $p = 0,0016$. Podczas monoterapii akalabrutynibem znamienne rzadziej obserwowano zespół rozpadu guza – RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,51), $p = 0,00148$, NNT = 12 (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.).

W najdłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) u chorych leczonych AKA odnotowano wyniki podobne do poprzednich analiz, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania poszczególnych klinicznie istotnych AEs bez względu na stopień nasilenia, wśród ocenianych zdarzeń najczęściej występowały zakażenia (80,4%).

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.

Tabela 42. Klinicznie istotne AEs – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
Zdarzenia kardiologiczne	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); $p = 0,1136$	0,03 (-0,01; 0,07); $p = 0,0908$

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Migotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawienia	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Nadciśnienie tętnicze	4/179 (2,2%)	5/169 (3,0%)	0,76 (0,21; 2,77); p = 0,6717	-0,01 (-0,04; 0,03); p = 0,6718
Zakażenia	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); p = 0,0985	0,06 (-0,01; 0,12); p = 0,0896
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	13/169 (7,7%)	0,03 (0,00; 0,58); p = 0,0196	-0,08 (-0,12; -0,04); NNH = 13 (9; 29); p = 0,0003
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)				
Zdarzenia kardiologiczne	15/179 (8,4%)	3/169 (1,8%)	4,72 (1,39; 16,02); p = 0,0128	0,07 (0,02; 0,11); NNH = 16 (9; 48); p = 0,0042
Migotanie/trzepotanie przedsionków	2/179 (1,1%)	0/169 (3,6%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Nadciśnienie tętnicze	5/179 (2,8%)	6/169 (3,6%)	0,79 (0,24; 2,53); p = 0,6874	-0,01 (-0,04; 0,03); p = 0,6876
Krwawienie	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)	10,39 (0,58; 186,46); p = 0,1121	0,03 (0,00; 0,05); p = 0,0383
Poważne krwawienie ¹	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)	10,39 (0,58; 186,46); p = 0,1121	0,03 (0,00; 0,05); p = 0,0383
Zakażenia	29/179 (16,2%)	14/169 (8,3%)	1,96 (1,07; 3,57); p = 0,0290	0,08 (0,01; 0,15); NNH = 13 (7; 91); p = 0,0227
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)	1,57 (0,38; 6,48); p = 0,5303	0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,5236
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	4/179 (2,2%)	2/169 (1,2%)	1,89 (0,35; 10,18); p = 0,4595	0,01 (-0,02; 0,04); p = 0,4472
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)				
Zdarzenia kardiologiczne	18 (10,1%)	3 (1,8%)	5,66 (1,70; 18,88) p = 0,0048	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 30) p = 0,0008
Migotanie przedsionków	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65) p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2475
Krwawienie	6/179 (3,4%)	0/169 (0,0%)	12,28 (0,70; 216,28) p = 0,0867	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0209
Poważne krwawienie ²	6/179 (3,4%)	0/169 (0,0%)	12,28 (0,70; 216,28) p = 0,0867	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0209

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nadciśnienie tętnicze	7/179 (3,9%)	5/169 (3,0%)	1,32 (0,43; 4,08) p = 0,6279	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6252
Zakażenia	35 (19,6%)	14 (8,3%)	2,36 (1,32; 4,23) p = 0,0039	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 9 (6; 25) p = 0,0020
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	7 (3,9%)	3 (1,8%)	2,20 (0,58; 8,38) p = 0,2466	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2275
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	5 (2,8%)	2 (1,2%)	2,36 (0,46; 12,00) p = 0,3007	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2787
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)				
Zdarzenia kardiologiczne	21/179 (11,7%)	bd.	-	-
Migotanie przedsionków	3/179 (1,7%)	bd.	-	-
Krwawienie	8/179 (4,5%)	bd.	-	-
Poważne krwawienie	8/179 (4,5%)	bd.	-	-
Nadciśnienie tętnicze	9/179 (5,0%)	bd.	-	-
Zakażenia	50/179 (27,9%)	bd.	-	-
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	9/179 (5,0%)	bd.	-	-
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	7/179 (3,9%)	bd.	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 poważne krwawienie definiowano jako zdarzenie krwotoczne ciężkie (*serious*) lub ≥ 3 stopnia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia.

W większości przypadków klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia odnotowanych w krótszym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. w grupach AKA vs OBI+CHB odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z następującymi AEs ≥ 3 stopnia: migotanie przedsionków (1,1% vs 0,0%), krwawienia (3,4% vs 0,0%), nadciśnienie tętnicze (3,9% vs 3,0%), wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (3,9% vs 1,8%). Podczas terapii AKA znamienne częściej występowały zdarzenia kardiologiczne i zakażenia, odpowiednio RR = 5,66 (95% CI: 1,70; 18,88), p = 0,0048 i RR = 2,36 (95% CI: 1,32; 4,23), p = 0,0039. Ponadto, w grupie pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii

obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania zespołu rozpadu guza w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,03 (95 %CI: 0,00; 0,58), p = 0,0196 (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.).

6 Akalabrutynib w monoterapii – badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej ACE-CL-001

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL – badanie *ACE-CL-001*. Do próby kwalifikowano pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na obecność mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Jednak część analiz przeprowadzono w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu wybranych mutacji genetycznych, w tym delecji 17p i/lub mutacji *TP53* (obecne vs nieobecne) oraz statusu mutacji *IgHV* (niezmutowany vs zmutowany), co pozwoliło na analizę skuteczności AKA zarówno w całej populacji chorych z wcześniej nieleczoną CLL, jak i w populacji chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* lub ze zmutowanym *IgHV*. Informacje na temat planu badania oraz wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące odnaleziono w publikacji *Byrd 2021*. Wyniki analizy końcowej (mediana obserwacji: 73,7 mies.) pochodziły z doniesienia konferencyjnego *Byrd 2022*. Dodatkowo, wykorzystano dane z protokołu badania, z których zaczerpnięto szczegółowe informacje na temat metodyki badania.

Badanie ACE-CL-001 było wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem eksperymentalnym 1/2 fazy, które miało na celu określenie odpowiedniej dawki AKA, a także ocenę bezpieczeństwa, skuteczności, farmakokinetyki i farmakodynamiki leku stosowanego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W ramach badania pacjentów kwalifikowano do następujących kohort: kohorta pacjentów z oporną/nawrotową CLL, kohorta pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, kohorta pacjentów z nietolerancją ibrutynibu, kohorta pacjentów z zespołem Richtera lub białaczką prolimfocytową oraz kohorta pacjentów nietolerujących ibrutynibu, z chorobą oporną lub nawrotową. Kryteria włączenia do niniejszej analizy, mającej na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL, spełniła wyłącznie kohorta pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową i w dalszej części rozdziału opisywano wyłącznie tę kohortę (opisywaną jako „kohorta TN CLL”).

Tabela 43. Charakterystyka metodyki badania ACE-CL-001 (Byrd 2021).

Badanie	Klasyfikacja AOT-MIT	Ocena jakości	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności grupy	Liczebność grupy	Liczba ośrodków	Sponsor
ACE-CL-001	II D	NICE: 7/8 ¹	mediana: 73,7 mies. (zakres:0,92-82,4) ²	Tak	N=99	Wieloośrodkowe ³	Acerta Pharma

1 jeden punkt nie został przyznany z powodu braku określenia czy rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny;

2 najdłuższy dostępny okres obserwacji, wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Byrd 2022;

3 podano, że badanie zostało przeprowadzone w ośrodkach znajdujących się w większości w USA.

Badanie było sponsorowane przez firmę Acerta Pharma członka grupy AstraZeneca. Badanie zostało zarejestrowane na stronie www.clinicaltrials.gov i otrzymało numer NCT02029443.

Analiza bezpieczeństwa akalabrutynibu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu ACE-CL-001. Ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie terapii AKA, a stopień nasilenia występujących zdarzeń klasyfikowano zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v4.03). W ramach analizy skuteczności klinicznej akalabrutynibu oceniano m.in. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), definiowaną zgodnie z kryteriami iwCLL 2008 jako odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa oraz odpowiedź częściowa z limfocytozą. Ponadto, analizowano czas trwania odpowiedzi na leczenie (*DOR*, z ang. *Duration of Response*), definiowany jako czas od spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź z limfocytozą lub lepsza) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, oraz przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *Progression-free Survival*) – czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu. W ramach analizy eksploracyjnej oceniano także czas przeżycia bez zdarzenia (EFS, z ang. *Event-Free Survival*) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Bezpieczeństwo oraz skuteczność analizowano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do oceniany kohorty badania ACE-CL-001 zakwalifikowano 99 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, którzy spełnili przyjęte kryteria selekcji. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymali ≥ 1 dawkę akalabrutynibu i zostali uwzględnieni w analizach bezpieczeństwa i skuteczności. W momencie odcięcia danych dla analizy końcowej (mediana 73,7 mies.), leczenie akalabrutynibem kontynuowało 71% pacjentów (n = 70). Najwięcej chorych zakończyło leczenie z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (10%, n=10) oraz progresji choroby (6%, n = 6). Wśród AEs prowadzących do zakończenia leczenia najczęściej obserwowano wtórne pierwotne nowotwory złośliwe oraz zakażenia. Do przyczyn zakończenia terapii AKA

należały także: decyzja badacza (5%, n = 5), wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu (2%, n = 2), ciąża (1%, n = 1) i inne (5%, n = 5). Podczas badania zgon odnotowano u dwóch pacjentów u jednego z powodu niewydolności serca oraz u jednego z powodu niewydolności wielonarządowej, oba zgony zostały uznane za niemające związku z leczeniem AKA.

Przebieg pacjentów w badaniu ACE-CL-001 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Przebieg pacjentów w badaniu ACE-CL-001.

Kohorta TN CLL, N = 99		
Zakwalifikowanie do badania	99 (100%)	
Otrzymanie leczenia	99 (100%)	
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
Zakończenie leczenia	AEs	6 (6,1%*) ¹
	Progresja choroby	3 (3,0%) ²
	Wycofanie zgody przez pacjenta	2 (2,0%)
	Ciąża	1 (1,0%)
	Zgon	1 (1,0%) ³
	Inne	1 (1,0%) ⁴
Zakończenie leczenia ogółem	14 (14,1%*)	
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych	85 (85,9%*)	
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)		
Zakończenie leczenia	AEs	10 (10%) ⁵
	Progresja choroby	6 (6%) ⁶
	Decyzja badacza	5 (5%)
	Zgon	2 (2%) ⁷
	Wycofanie zgody przez pacjenta	2 (2%)
	Ciąża	1 (1%)
	Inne	5 (5%)
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych	70 (71%)	

1 w tym wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (n=4; naczyńniakomięsak, glejak wielopostaciowy, drobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, dla każdego z wymienionych nowotworów: n=1) oraz zakażenia (n=2; sepsa 4 stopnia u jednego pacjenta oraz zakażenie dróg moczowych 3 stopnia u jednego pacjenta);

2 wśród 3 pacjentów, którzy zakończyli leczenie AKA z powodu progresji choroby, czas od rozpoczęcia leczenia AKA do progresji wynosił 25 mies. dla jednego pacjenta z delecją 11q, 32 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV*, kariotypem złożonym i transformacją Richtera, 40 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV* i mutacją *TP53*;

3 zgon w trakcie badania wystąpił u 2 pacjentów, w tym u jednego pacjenta z powodu niewydolności serca oraz u jednego pacjenta z powodu niewydolności wielonarządowej w przebiegu zapalenia płuc (był to ten sam pacjent, który zakończył leczenie z powodu sepsy 4 stopnia, w związku z czym tego pacjenta zakwalifikowano do zakończenia leczenia z powodu AEs);

4 rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego (n=1);

- 5 AEs prowadzące do zakończenia leczenia (każde ze zdarzeń odnotowano u 1 pacjenta): stwardnienie zanikowe boczne, naczyniakomięsak, niewydolność serca, krwotok śródmózgowy, krwotok z żołądka, glejak wielopostaciowy, ból klatki piersiowej niespowodowany chorobą serca, rak gruczołu krokowego, sepsa, drobnokomórkowy rak płuca, zakażenie dróg moczowych;
- 6 w tym u jednego pacjenta wystąpiła transformacja Richtera;
- 7 odnotowano zgon z powodu niewydolności serca (n=1) oraz z powodu niewydolności wielonarządowej (n=1), oba zgony uznano za niemające związku z leczeniem.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do analizowanej kohorty badania ACE-CL-001 włączano dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL/SLL. Wymagano, aby kwalifikowani pacjenci mieli aktywną chorobę, wymagającą rozpoczęcia terapii zgodnie z kryteriami iwCLL 2008. Aktywność choroby, kwalifikujące chorego do rozpoczęcia terapii, definiowano przez występowanie postępującej niewydolności szpiku kostnego, masywnej, postępującej lub objawowej splenomegalii lub limfadenopatii, szybko postępującej limfocytozy, odpornej na leczenie cytopenii autoimmunologicznej lub obecność objawów ogólnych choroby (objawy B). Do badania włączano pacjentów, którzy nie wyrażali zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikowali się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących, wg oceny badacza. Dodatkowo wymagano, aby pacjenci mieli wystarczająco dobry ogólny stan sprawności, definiowany jako 0-2 wg skali ECOG. Do pozostałych kryteriów włączenia do badania należały: zgoda na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały czas trwania badania (oraz do 2 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku) oraz zdolność do przestrzegania procedur zgodnie z protokołem.

Z udziału w badaniu dyskwalifikowało pacjentów wystąpienie nawrotu lub oporności na wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy Brutona, transformacja Richtera w wywiadzie oraz stwierdzenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez proces nowotworowy. Kryterium wykluczenia stanowiła także niedokrwistość autoimmunologiczna lub małopłytkowość immunologiczna, które były niekontrolowane lub wymagały stosowania steroidów w wysokich dawkach (>20 mg prednizonu dziennie lub równoważnik). Z badania wykluczano także pacjentów z neutropenią ($ANC < 0,75 \times 10^9/l$) lub małopłytkowością ($PLT < 50 \times 10^9/l$), jednak nie dotyczyło to sytuacji, gdy wynikały one z zajęcia szpiku kostnego przez proces nowotworowy, w takiej sytuacji nie stosowano ograniczeń dotyczących występowania cytopenii. Ponadto, z badania wyłączano chorych wymagających leczenia inhibitorami pompy protonowej albo warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K. Kryterium dyskwalifikującym z udziału w badaniu był nowotwór w wywiadzie (wyjątki przedstawiono w poniższej tabeli) oraz udar mózgu lub krwawienie wewnętrzzaszkowe przebyte w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Ponadto, z badania wyłączano chorych z zespołem złego wchłaniania albo innym schorzeniem przewodu pokarmowego, wpływającym istotnie na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Do kryteriów wykluczenia należały także skaza

krwotoczna w wywiadzie oraz istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym niekontrolowane lub objawowe arytmie serca, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem, choroba serca przebiegająca z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 40\%$ lub dowolna choroba serca powodująca objawy III lub IV klasy wg NYHA lub. Ponadto, wykluczano chorych ze stwierdzonym zakażeniem HIV, HCV lub HBV lub z nieprawidłową czynnością narządów (w tym wątroby lub nerek), wyrażoną przez odchylenia w odpowiednich badaniach laboratoryjnych.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania ACE-CL-001 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ACE-CL-001 (protokół).

Kryteria selekcji do badania ACE-CL-001 [na podstawie protokołu badania]	
Kryteria włączenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzona diagnoza CLL/SLL ▪ Brak wcześniejszego leczenia CLL/SLL ▪ Choroba wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi <i>National Cancer Institute</i> (NCI) lub <i>International Working Group</i>, ▪ Pacjenci, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikują się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących (wg oceny badacza) ▪ Choroba mierzalna definiowana jako ≥ 1 węzeł chłonny ze średnicą ≥ 2 cm mierzoną w najdłuższym wymiarze ▪ Choroba aktywna wymagająca leczenia wg kryteriów iwCLL 2008, spełniająca ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Udokumentowana postępująca niewydolność szpiku kostnego manifestująca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) i/lub trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 100000/\mu\text{l}$) ○ Masywna (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia ○ Masywne węzły chłonne (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia ○ Postępująca limfocytoza ze wzrostem liczby limfocytów $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. <i>lymphocyte doubling time</i>) < 6 miesięcy. LDT obliczono przez ekstrapolację regresją liniową bezwzględnej liczby limfocytów, ALC (<i>absolute lymphocyte counts</i>) uzyskanych w 2-tygodniowych odstępach, 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) powinny zostać wykluczone ○ Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię ○ ≥ 1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta, z potwierdzeniem za pomocą obiektywnych parametrów, tam, gdzie zasadne: <ul style="list-style-type: none"> – Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed skryningiem – Gorączka $> 100,5^\circ\text{F}$ lub $38,0^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia – Nocne poty trwające > 1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia
Kryteria demograficzne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Stan sprawności wg ECOG ≤ 2

Kryteria selekcji do badania ACE-CL-001 [na podstawie protokołu badania]	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Zgoda na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki leku – dla chorych aktywnych seksualnie, mogących zajść w ciążę i urodzić dziecko Zgoda i zdolność do udziału w badaniach i procedurach określonych w protokole badania, w tym zdolność do połykania kapsułek Zdolność do zrozumienia celu i zagrożeń związanych z badaniem i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia [^]	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> Immunoterapia w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku ocenianego w badaniu[^] Dla pacjentów z niedawną chemioterapią lub leczeniem eksperymentalnym, pierwsza dawka leku ocenianego w badaniu powinna być podana po upływie 5 okresów półtrwania[^] Nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy Brutona Transformacja Richtera w wywiadzie Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka Toksyczność ≥ 2 stopnia (inna niż alopecja) utrzymująca się po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, w tym radioterapii[^] Niekontrolowana niedokrwistość autoimmunologiczna lub małopłytkowość immunologiczna definiowane jako spowodowane procesem autoimmunologicznym, obniżenie się stężenia hemoglobiny lub zmniejszanie liczby płytek krwi, obserwowane w trakcie skryningu lub wymagające stosowania steroidów w wysokich dawkach (>20 mg prednizonu dziennie lub równoważnik) w trakcie badania ANC $<0,75 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$, nie dotyczy sytuacji zajęcia szpiku kostnego przez proces nowotworowy
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wymagający leczenia inhibitorami pompy protonowej Pacjenci wymagający leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku ocenianego w badaniu
Współistniejące stany lub choroby	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnomórkowego, raka kolczystokomórkowego lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>. Pacjenci z nowotworem w wywiadzie, bez objawów od ≥ 2 lat mogą być zakwalifikowani do badania, pod warunkiem wyrażenia zgody przez monitora medycznego Zagrażająca życiu choroba, stan lub dysfunkcja narządu, która, w opinii badacza, może stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, zakłócać wchłanianie lub metabolizm leku, lub narazić wyniki badania na niepotrzebne ryzyko Istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym niekontrolowane lub objawowe arytmie serca, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem lub dowolna choroba serca powodująca objawy III lub IV klasy wg NYHA, lub choroba serca przebiegająca z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 40\%$ Zespół złego wchłaniania, choroba wpływająca znacząco na funkcjonowanie przewodu pokarmowego lub stan po resekcji żołądka lub jelita cienkiego, objawowy zespół jelita drażliwego, częściowa lub całkowita niedrożność jelit, lub stan po operacji bariatrycznej Zakażenie HIV w wywiadzie lub status serologiczny wskazujący na aktywne zakażenie HCV lub zakażenie HBV, lub dowolne, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe. U pacjentów z obecnością antygenu HBc i brakiem antygenu HBs lub z obecnością przeciwciał anti-HBc, wymagano ujemnego wyniku badania PCR wykonano przed włączeniem do badania. Wykluczano pacjentów z obecnością antygenu HBs lub dodatnim wynikiem badania PCR w kierunku DNA HBV oraz z dodatnim wynikiem PCR w kierunku RNA HCV. Udar mózgu lub krwawienie wewnątrzczaszkowe w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku Bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN (dopuszczano pacjentów z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną z bilirubiną całkowitą $\leq 2,5 \times$ GGN, pod warunkiem, że był to jedyny parametr wskazujący na brak kontroli choroby); aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej $>3,0 \times$ GGN, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to związane z chorobą podstawową Stężenie amylazy w surowicy $>1,5 \times$ GGN lub stężenie lipazy w surowicy $>1,5 \times$ GGN

Kryteria selekcji do badania ACE-CL-001 [na podstawie protokołu badania]	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotne nieprawidłowości stwierdzone w EKG, w tym blok AV II stopnia typu 2, blok AV III stopnia, bradykardia ≥ 2 stopnia lub wydłużenie QTc ≥ 480 ms ▪ Stężenie sercowej troponiny I powyżej górnej granicy normy, określonej przez producenta testu ▪ Skaza krwotoczna w wywiadzie, np. hemofilia lub choroba von Willebranda ▪ Klirens kreatyniny < 39 ml/min, oszacowany z wykorzystaniem wzoru Cockrofta-Gaulta[#] ▪ Obecność wrzodu przewodu pokarmowego stwierdzona w endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża lub karmienie piersią ▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym

[^] autorzy badania przedstawili ogólne kryteria wyłączenia, wspólne dla pacjentów włączonych do wszystkich kohort ocenianych w badaniu ACE-CL-001, które obejmowały nie tylko pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL (kohorta opisywana w niniejszej analizie), ale także chorych z oporną/nawrotową CLL (kohorty nieopisywane w analizie);

[#] dane z protokołu badania, w publikacji *Byrd 2021* podano, że z badania wykluczano pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanej kohorcie, 67% chorych stanowili mężczyźni. Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 64 lata, blisko połowa chorych (46%) była w wieku ≤ 65 lat. U większości pacjentów (66%) stan sprawności oceniono na 1 wg skali ECOG, pozostali chorzy (34%) mieli stan sprawności równy 0 wg skali ECOG. Mediana czasu od postawienia rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia była równa 3,4 lata. Wyjściowo 43% chorych miało chorobę w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai, a 47% – w III lub IV stopniu zaawansowania (u 9% wyjściowy stopień zaawansowania był nieznan). Wśród analizowanych mutacji genetycznych wysokiego ryzyka, występowanie delecji 17p odnotowano u 10% pacjentów (9/91), delecji 11q – u 21% (19/91), a mutacji *TP53* – u 14% chorych (9/65). Kariotyp złożony występował u 18% pacjentów (12//66), a niezmutowany *IgHV* – u 62% (57/92). Jakąkolwiek cytopenię odnotowano u 52% pacjentów, w tym obniżone stężenie hemoglobiny (≤ 11 g/dl) występowało u 38% chorych, zmniejszona liczba płytek krwi ($\leq 100 \times 10^9/l$) – u 28%, a $ANC \leq 1,5 \times 10^9/l$ – u 10% chorych. Występowanie objawów B (tj. niezamierzonej utraty masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączki $> 38,0^\circ C$ przez ≥ 2 tyg. i/lub potów nocnych trwających > 1 miesiąc [bez oznak zakażenia]) odnotowano u 21% chorych.

Szczegółowe informacje na temat wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej ocenianych pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania ACE-CL-001 (Byrd 2021).

Oceniany parameter		Kohorta TN CLL, N = 99
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64 (33-85)
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat, n (%)		45 (46%)
Płeć męska, n (%)		66 (67%)
Rozpoznanie histologiczne, n (%)	CLL	98 (99%)
	SLL	1 (1%)
Czas od wstępnej diagnozy do rozpoczęcia leczenia, mediana (zakres) [lata]		3,4 (0,1-16,5)
Wyjściowy stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai, n (%)	I-II	43 (43%)
	III-IV	47 (47%)
	Nieznanym	9 (9%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	34 (34%)
	1	65 (66%)
Cytopenia, n (%)		52 (53%)
ANC $\leq 1,5 \times 10^9/l$, n (%)		10 (10%)
Stężenie hemoglobiny ≤ 11 g/dl, n (%)		38 (38%)
PLT $\leq 100 \times 10^9/l$, n (%)		28 (28%)
Obecność objawów B, n (%)		21 (21%)
Stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny $> 3,5$ mg/l, n/N (%)		72/93 (77%)
Choroba masywna (<i>bulky disease</i>), n/N (%)	≥ 5 cm	46/99 (46%)
	≥ 10 cm	6/99 (6%)
Status mutacji genetycznych, n/N (%)	Delecja 17p	9/91 (10%) ¹
	Delecja 11q	19/91 (21%) ²
	Kariotyp złożony	12/66 (18%)
	Niezmutowany <i>IgHV</i>	57/92 (62%)
	Mutacja <i>TP53</i>	9/65 (14%)
	Aberracje <i>TP53</i> ³	12/68 (18%)

1 dane z publikacji Byrd 2021, w doniesieniu konferencyjnym podano następujące dane: 9/88 (10%);

2 dane z publikacji Byrd 2021, w doniesieniu konferencyjnym podano następujące dane: 15/88 (17%);

3 w tym mutacja *TP53* albo delecja 17p.

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

Interwencją ocenianą w badaniu był akalabrutynib stosowany doustnie 2 razy dziennie w postaci kapsułek w dawce 100 mg. Początkowo pacjenci zostali włączeni do jednej z 2 kohort, w których stosowano

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

odpowiednio AKA w dawce 200 mg 1 raz dziennie (n=37) oraz AKA w dawce 100 mg 2 razy dziennie (n=62). Zgodnie z poprawką wprowadzoną do protokołu badania, wszyscy pacjenci przeszli następnie na leczenie akalabrutynibem w dawce 100 mg 2 × dziennie. Z uwagi na stosunkowo krótki czas leczenia akalabrutynibem w dawce 200 mg 1 × dz. (mediana 13,7 mies.) przed *cross-over* do dawkowania AKA 100 mg 2 × dz. (mediana leczenia: 41,5 mies.), wszystkie analizy przeprowadzono dla całej populacji 99 pacjentów leczonych ostatecznie akalabrutynibem w dawce 100 mg 2 razy dziennie. Stosowanie akalabrutynibu kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (radiologicznej lub klinicznej) lub podjęcia przez badacza decyzji o zakończeniu leczenia (z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub istotnych zagrożeń związanych z leczeniem, przeważających nad korzyściami dla pacjenta). Jako zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia AKA wymieniono toksyczność nie-hematologiczną 3 stopnia (z wyjątkiem alopecji oraz nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, reagujących na leczenie objawowe) oraz toksyczność hematologiczną, obejmującą następujące AEs: neutropenia 4 stopnia trwająca >5 dni, trombocytopenia 4 stopnia lub trombocytopenia 3 stopnia z krwawieniem lub trombocytopenia wymagająca przetoczenia KKP, gorączka neutropeniczna ≥3 stopnia (podwyższenie temperatury ≥38,5°C), niedokrwistość 4 stopnia, niewynikająca z choroby podstawowej. W sytuacji występowania innych AEs, decyzja o czasowym przerwaniu stosowania AKA lub o trwałym zakończeniu leczenia była uzależniona od oceny klinicznej badacza. U pacjentów, u których z powodu AEs leczenie AKA przerywano na ≤ 7 dni, dopuszczano ponowne włączenie leku w uprzednio stosowanej dawce, po wycofaniu objawów do stanu wyjściowego lub 1 stopnia. Z kolei, konieczność wstrzymania leczenia na >7 dni z powodu toksyczności powinna wiązać się z trwałym zakończeniem leczenia. W trakcie stosowania akalabrutynibu, metabolizowanego przez enzym CYP3A4, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów oraz induktorów CYP3A4, jeśli to możliwe. W razie konieczności ich stosowanie, konieczne mogło być czasowe przerwanie stosowania AKA lub przejściowa modyfikacja stosowanej dawki leku.

Szczegółowe informacje na temat interwencji ocenianej w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Opis interwencji stosowanych w badaniu ACE-CL-001 (protokół).

Badanie ACE-CL-001 ^{&}	
Dawkowanie leków	<p>Akalabrutynib (AKA): 100 mg (kapsułki) p.o. 2 × dz.[^]</p> <p>U pacjentów z chorobą stabilną lub z odpowiedzią na leczenie stosowanie AKA kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (radiologicznej lub klinicznej) lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia (z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przewagi zagrożeń nad korzyściami dla pacjenta).</p> <p>U pacjentów odnoszących korzyści z terapii, pomimo spełnienia kryteriów progresji</p>

Badanie ACE-CL-001 ^{&}	
	dopuszczano czasowe kontynuowanie leczenia, po dyskusji z monitorem medycznym.
Zakończenie leczenia	<p>Zakończenie leczenia AKA następowało w jednej z następujących sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obiektywne potwierdzenie progresji choroby. W razie występowania wątpliwości dotyczących występowania progresji, dopuszczano, aby pacjent kontynuował leczenie i pozostawał pod ścisłą obserwacją (ocena co 2-4 tyg.) do czasu potwierdzenia progresji. W szczególności, przejściowe pogorszenie kontroli choroby występujące podczas czasowego przerwania leczenia może nie być spowodowane progresją. W takich okolicznościach, pacjenci mogą wznowić terapię, jeśli jest to wskazane klinicznie, następnie należy ocenić możliwość utrzymywania kontroli choroby podczas leczenia oraz potwierdzić, czy progresja choroby rzeczywiście wystąpiła. ▪ Toksyczność leczenia, wymagająca zakończenia leczenia[#]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Toksyczność nie-hematologiczna 3 stopnia (z wyjątkiem alopecji oraz nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, reagujących na leczenie objawowe) ○ Toksyczność hematologiczna: neutropenia 4 stopnia trwająca >5 dni, trombocytopenia 4 stopnia lub trombocytopenia 3 stopnia z krwawieniem lub trombocytopenia wymagająca przetoczenia KKP, gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), niedokrwistość 4 stopnia, nie wynikająca z choroby podstawowej ○ Opóźnienie podania kolejnej dawki leku o >7 dni z powodu toksyczności ▪ U pacjentów, których stan ulega znaczącej zmianie po rozpoczęciu badania, badacz w konsultacji z monitorem medycznym powinien przeprowadzić szczegółową ocenę stanu pacjenta. Jeśli kontynuowanie leczenia AKA wiąże się u nich z ryzykiem, pacjenci powinni zakończyć leczenie. ▪ Wycofanie zgody pacjenta na leczenie/udział w badaniu ▪ Cięża ▪ Decyzja badacza ▪ Konieczność stosowania niedozwolonego leczenia ▪ Zakończenie badania przez sponsora
Modyfikacja dawkowania	<p>Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania AKA lub trwałe zakończenie leczenia w razie występowania AEs, w zależności od oceny klinicznej.</p> <p>Pacjenci, u których z powodu AEs (nie wymienionych jako AEs wymagające trwałego zakończenia leczenia) leczenie AKA przerwano ≤ 7 dni, można ponownie włączyć leczenie w stosowanej dawce, po wycofaniu objawów do stanu wyjściowego lub 1 stopnia.</p>
Leczenie dozwolone	<p>Leczenie przeciwwymiotne, standardowe leczenie wspomagające, stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu, zgodnie z wytycznymi ASCO</p> <p>U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zespołu rozpadu guza: przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz podać allopuryinol lub rasbirykazu, zgodnie ze standardami obowiązującymi w ośrodku</p>
Leczenie niedozwolone	<p>Stosowane w leczeniu choroby podstawowej: chemioterapia, immunoterapia, inhibitory kinaz, przeszczepienie szpiku kostnego, leczenie eksperymentalne, radioterapia; dopuszczano krótkotrwałą radioterapię na ograniczone pole stosowane w leczeniu zmian niezwiązanych z chorobą podstawową, po uzyskaniu zgody monitora medycznego. Inne leczenie dozwolone mogło być dopuszczano po uzyskaniu zgody</p>

Badanie ACE-CL-001 ^{&}	
	monitora medycznego. Kortykosteroidy w wysokiej dawce stosowane w leczeniu choroby podstawowej nie były dozwolone.
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	<p>Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4. W razie konieczności krótkotrwałego stosowania silnego inhibitora CYP3A4, należy czasowo wstrzymać stosowanie AKA. Jeśli pacjent wymaga krótkotrwałego leczenia umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy zmniejszyć stosowaną dawkę AKA. W razie konieczności stosowania silnego induktora CYP3A4, należy zwiększyć dawkę AKA na czas ich jednoczesnego stosowania.</p> <p>Należy unikać stosowania leków lub suplementów zawierających węglany wapnia przez 2 godz. przed oraz ≥ 2 godz. po przyjęciu AKA.</p> <p>Należy unikać stosowania IPP w trakcie leczenia AKA, decyzja jest podejmowana przez badacza po rozważeniu korzyści i ryzyka.</p> <p>Jeśli stosowanie antagonistów receptora H2 jest wymagane, należy je podawać około 2 godz. po ostatniej dawce AKA.</p>

[&] większość informacji zaczerpnięto z protokołu badania ACE-CL-001, informacje dotyczą wszystkich kohort ocenianych w badaniu;

[^] Początkowo pacjentów włączano do 2 kohort, w których stosowano odpowiednio AKA p.o. w dawce 200 mg 1 × dz. (n=37) oraz AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. (n=62). Zgodnie z poprawką wprowadzoną do protokołu badania, wszyscy pacjenci przeszli następnie na leczenie AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. Z uwagi na stosunkowo krótki czas leczenia AKA w dawce 200 mg 1 × dz. (mediana 13,7 mies., zakres: 2,5-33,6) przed cross-over do dawkowania AKA 100 mg 2 × dz. (mediana 41,5 mies., zakres: 5,6-51,8), wszystkie analizy przeprowadzono w całej populacji 99 pacjentów leczonych ostatecznie AKA w dawce 100 mg 2 × dz.;

[#] z wyjątkiem sytuacji, gdy wymienione toksyczności są jednoznacznie związane z progresją choroby lub wynikają z chorób współistniejących obecnych u pacjenta.

Wśród analizowanych pacjentów mediana czasu ekspozycji na leczenie była równa 52 mies., dla krótszego okresu obserwacji oraz 73,7 mies. dla dłuższego okresu obserwacji.

Tabela 48. Czas ekspozycji na leczenie pacjentów w badaniu ACE-CL-001.

Oceniany parametr	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)	
Czas ekspozycji na leczenie, mediana (zakres) [mies.]	52 (0,2-60)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)	
Czas ekspozycji na leczenie, mediana (zakres) [mies.]	73,7 (0,23-82,4)

6.4 Skuteczność kliniczna

W publikacji *Byrd 2021* przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej akalabrutynibu przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące. Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Byrd 2022* odnaleziono wyniki końcowej analizy, prezentującej wyniki z blisko o dwa lata dłuższego okresu obserwacji (mediana obserwacji 73,7 mies.). Analizowaną populację stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (N = 99). W ramach oceny skuteczności AKA przeprowadzono analizy dla następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji oraz przeżycie bez zdarzenia, których definicje przedstawiono w poniższej tabeli.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 49. Definicje ocenianych punktów końcowych, badanie ACE-CLL-001 (Byrd 2021).

Punkt końcowy	Definicja
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>)	odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną lub odpowiedź częściową, w ocenie prowadzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (iwCLL) z 2008 r.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>Duration of Response</i>)	czas od spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź z limfocytosą lub lepsza) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu
Przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu
Przeżycie bez zdarzenia (EFS, z ang. <i>Event-Free Survival</i>)	czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego

6.4.1 Przeżycie bez progresji (PFS)

Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ACE-CL-001 należała ocena przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu. W poniższej tabeli zebrano wyniki oceny przeżycia bez progresji choroby przeprowadzonej u pacjentów leczonych AKA dla dwóch okresów obserwacji (przy medianach obserwacji równych 53 mies. oraz 73,7 mies.).

Tabela 50. Przeżycie bez progresji (PFS), AKA, badanie ACE-CL-001.

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99	
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO) [^]
	48-mies. PFS (95% CI)	95,7% (89,1; 98,4) [^]
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)		
PFS	Mediana [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	87% (77; 93)

[^] dla daty odcięcia danych 01.08.2019: 3 pacjentów zakończyło leczenie AKA z powodu progresji choroby, czas od rozpoczęcia leczenia AKA do progresji wynosił 25 mies. dla jednego pacjenta z delecją 11q, 32 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV*, kariotypem złożonym i transformacją Richtera, 40 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV* i mutacją *TP53*. PFS – przeżycie bez progresji (*Progression-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

W krótszym okresie obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu po 48 miesiącach oszacowano na 95,7%. Wyniki analizy przeprowadzonej przy dodatkowych dwóch latach obserwacji były podobne – mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane 72-miesięczne PFS było równe 87%.

6.4.1.1 Analiza w podgrupach

Autorzy badania przeprowadzili również analizę PFS w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym (w tym delecja 17p, status mutacji *IgHV*), które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Przeżycie bez progresji (PFS), analiza w podgrupach, AKA, badanie ACE-CL-001.

Podgrupa	Punkt końcowy	Wyniki
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (39,5, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	81,8% (44,7, 95,1)
Brak delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	98,2% (88,0, 99,7)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	90,9% (50,8, 98,7)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	98,0% (86,4, 99,7)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)		
Delecja 17p	Mediana (95% CI) [mies.]	57 (15,2-77,5)
	72-mies. PFS (95% CI)	50% (15; 78)
Brak delecji 17p	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	90% (80; 96)
Niezmutowany <i>IgHV</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	85% (70; 93)
Zmutowany <i>IgHV</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	91% (75; 97)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (52; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	68% (29; 89)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	90% (76; 96)

PFS – przeżycie bez progresji (*Progression-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. mediana PFS w podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* nie została osiągnięta, 48 miesięczne PFS oszacowano na 98,2%. W pozostałych podgrupach wyróżnionych względem statusu mutacji o znaczeniu prognostycznym (delecja 17p i/lub mutacja *TP53*, kariotyp złożony oraz kariotyp inny niż złożony) również

obserwowano wysoką skuteczność AKA – w każdej z ocenianych podgrup mediana PFS nie została osiągnięta, oszacowane po 48 miesięczne PFS wynosiły od 81,8% (pacjenci z delecją 17p i/lub mutacji *TP53*) do 98,0% (podgrupa chorych z kariotypem innym niż kariotyp złożony).

Przy medianie obserwacji równej 73,7 mies. przeprowadzono analizy w podgrupach wyróżnionych względem następujących mutacji genetycznych: delecja 17p (obecna vs nieobecna), status *IgHV* (niezmutowany vs zmutowany), kariotyp złożony definiowany jako ≥ 3 klonalne aberracje chromosomalne (tak vs nie). W podgrupie pacjentów bez delecji 17p mediany PFS nie osiągnięto, a 72 miesięczne PFS oszacowano na 90%. Podobne wyniki obserwowano w pozostałych podgrupach charakteryzujących się stosunkowo korzystnym rokowaniem – zarówno wśród chorych ze zmutowanym *IgHV*, jak i u chorych z kariotypem innym niż złożony, mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane 72 mies. PFS były równe odpowiednio 91% oraz 90%. Mediana PFS wśród chorych z delecją 17p wynosiła 57 mies., a w podgrupach pacjentów ze zmutowanym *IgHV* oraz z kariotypem złożonym, mediany nie osiągnięto; oszacowane 72 miesięczne PFS były równe odpowiednio: 50%, 85% oraz 68%.

6.4.1 Przeżycie bez zdarzenia (EFS)

W ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc* oceniano czas przeżycia bez zdarzenia (EFS, z ang. *Event-Free Survival*) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny EFS, przeprowadzonej dla dwóch okresów obserwacji (mediany obserwacji równe 53 mies. oraz 73,7 mies.).

Tabela 52. Przeżycie bez zdarzenia (EFS), AKA, badanie ACE-CL-001.

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)	
EFS	Mediana (95% CI) [mies.]
	NO (NDO; NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)
	89,8% (81,9; 94,4)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)	
EFS	Mediana (95% CI) [mies.]
	bd.
	72-mies. EFS (95% CI)
	78% (68; 85)
liczba zdarzeń, n (%)	Zakończenie leczenia z powodu AEs
	10 (10%)
	Progresja choroby
	9 (9%)
	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego
	3 (3%)

EFS – przeżycie bez progresji (*Event-Free Survival*)), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. mediana czasu przeżycia bez zdarzenia (tj. udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego) nie została osiągnięta, a 48 mies. EFS oszacowano na 89,8%. W analizie przeprowadzonej w dłuższej obserwacji (mediana 73,7 mies.) odsetek chorych bez zdarzenia po 72 miesiącach oszacowano na 78%. Zakończenie leczenia z powodu AEs odnotowano u 10 pacjentów (10%), progresję choroby – u 9 (9%), a rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego – u 3 chorych (3%).

6.4.1.1 Analiza w podgrupach

Dodatkowo, autorzy badania przeprowadzili analizę czasu przeżycia bez zdarzenia (EFS) w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność wybranych mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym, której wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Przeżycie bez zdarzenia (EFS), analiza w podgrupach, AKA. badanie ACE-CL-001.

Podgrupa	Punkt końcowy	Wyniki
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (32.1, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	75.0% (40.8, 91.2)
Brak delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	92.8% (81.9, 97.2)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (32.1, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	83.3% (48.2, 95.6)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	92.1% (80.2, 97.0)

EFS – przeżycie bez progresji (*Event-Free Survival*)), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

Przy medianie obserwacji równej 53 miesiące w podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* mediana EFS nie została osiągnięta. 48 miesięczne EFS oszacowano na 92,8%. Podobne wyniki odnotowano w podgrupie pacjentów z kariotypem innym niż złożony – oszacowane 48-miesięczne EFS było równe 92,1%, a mediana EFS nie została osiągnięta. W pozostałych podgrupach analizowano chorych z mutacjami o niekorzystnym znaczeniu prognostycznym (delecja 17p i/lub mutacja *TP53*, kariotyp złożony). Pomimo to w obu tych podgrupach również odnotowano skuteczność AKA w zakresie ocenianego

punktu końcowego – mediany EFS nie osiągnięto w żadnej z grupy, a oszacowane 48 miesięczne EFS były równe odpowiednio 75,0% oraz 83,3%.

6.4.2 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) definiowano jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną lub odpowiedź częściową, w ocenie prowadzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)* z 2008 r. Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono na podstawie badania fizykalnego pacjenta, wyników testów laboratoryjnych oraz badań obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem, przy braku przeciwwskazań) wykonywanych zgodnie ze schematem zaplanowanym w protokole – po 2., 4. i 6. cyklu leczenia, do ukończenia 36. cyklu co 6 cykli, następnie – co 12 cykli do czasu zakończenia obserwacji. Ponadto, pełną ocenę pod kątem odpowiedzi na leczenie (obejmującą badania obrazowe) wykonywano w każdej sytuacji podejrzenia progresji wysuniętego przez badacza na podstawie własnej oceny klinicznej). Biopsja szpiku kostnego była wykonywana u wszystkich pacjentów po 12 miesiącach badania oraz w celu potwierdzenia CR u każdego chorego spełniającego pozostałe kryteria odpowiedzi całkowitej.

Zgodnie z kryteriami iwCLL 2008, do stwierdzenia odpowiedzi całkowitej wymagano spełnienia wszystkich kryteriów wymienionych w poniższej tabeli (liczba limfocytów we krwi obwodowej w normie, prawidłowy obraz bioptatu szpiku kostnego, brak odchyłań w badaniu węzłów chłonnych, śledziony i wątroby oraz prawidłowe wartości parametrów ocenianych w badaniu morfologii krwi obwodowej) oraz brak objawów ogólnych CLL; takich jak niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ (w ciągu 6 mies.), gorączka $> 38,0^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez ≥ 2 tyg. lub nocne poty trwające > 1 miesiąc (bez oznak zakażenia). Odpowiedź częściową (PR) rozpoznawano przy spełnieniu ≥ 2 poniższych kryteriów dot. limfadenopatii, splenomegalii, hepatomegalii lub liczby limfocytów oraz jednego kryterium dot. liczby neutrofilii, płytek krwi lub poziomu hemoglobiny. Częściową odpowiedź z limfocytozą (PRL) definiowano jako obecność limfocytozy, zmniejszenie powiększonych węzłów chłonnych, śledziony i/lub wątroby o $\geq 50\%$ oraz spełnione co najmniej jedno kryterium dot. parametrów hematologicznych ocenianych w morfologii krwi obwodowej. Dla rozpoznania progresji choroby wymagano spełnienia ≥ 1 z następujących kryteriów: wzrost liczby limfocytów o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej i ≥ 5000 limfocytów/ μl , nowe lub postępujące powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, znaczące zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub spadek liczby płytek krwi, lub stwierdzenia transformacji do nowotworu o bardziej

agresywnej histologii (np. zespół Richtera). W badaniu stosowano zmodyfikowaną wersję kryteriów, zgodnie z którą izolowana limfocytoza, przy braku objawów nie była uznawana za kryterium wystarczające do stwierdzenia progresji choroby.

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie iwCLL 2008 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Zmodyfikowane kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie wg iwCLL 2008 używane w badaniu ACE-CL-001 (protokół).

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne® (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
Odpowiedź całkowita (CR)	$<4 \times 10^9/l$	Normokomórkowy, $<30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $>1,5$ cm)	ANC $>1,5 \times 10^9/l$ PLT $>100 \times 10^9/l$ Stężenie hemoglobiny $>11,0$ g/dl [^]
Odpowiedź całkowita z niepełną odbudową hematologiczną (CRi)	$<4 \times 10^9/l$	Ubogokomórkowy, $<30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $>1,5$ cm)	Utrzymująca się niedokrwistość, małopłytkowość lub neutropenia związana z toksycznością leczenia
Odpowiedź częściowa (PR)	$<5 \times 10^9/l$ lub spadek o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej	Nieoceniiany	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ limfadenopatii® i/lub powiększenia wątroby lub śledziona	ANC $>1,5 \times 10^9/l$ LUB PLT $>100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej LUB Stężenie hemoglobiny $>11,0$ g/dl lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej [^]
Odpowiedź częściowa z limfocytozą (PRL)	$\geq 5 \times 10^9/l$ i spadek o $<50\%$ względem wartości wyjściowej	Nieoceniiany	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ limfadenopatii® i/lub powiększenia wątroby lub śledziona	ANC $>1,5 \times 10^9/l$ LUB PLT $>100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej LUB Stężenie hemoglobiny $>11,0$ g/dl lub poprawa o 50% względem wartości wyjściowej [^]
Choroba stabilna (StD)	Brak progresji choroby i nieosiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie			
Progresja choroby (PD)	Wzrost o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej i ≥ 5000 limfocytów/ μl	Nieoceniiany (poza rozpoznaniem progresji stwierdzonej na podstawie postępujących cytopenii)	Pojawienie się nowych zmian lub pojawienie się hepato- lub splenomegalii LUB Powiększenie limfadenopatii o $\geq 50\%$ LUB Powiększenie hepato-megalii o $\geq 50\%$ LUB	Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL i pogorszenie czynności szpiku kostnego LUB Spadek stężenia hemoglobiny o >2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL i pogorszenie czynności szpiku kostnego

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne [®] (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
			Powiększenie splenomegalii o $\geq 50\%$	

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

[®] w przypadku wcześniejszych nieprawidłowości można było posłużyć się badaniem tomografii komputerowej brzucha, miednicy i klatki piersiowej;

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

[^] bez przetoczeń produktów krwiopochodnych, bez konieczności stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu;

ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. *Absolute Neutrophil Count*); PLT – liczba płytek krwi (z ang. *Platelets*).

Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie akalabrutynibem u pacjentów włączonych do badania ACE-CL-001 przedstawiono w publikacji *Byrd 2021* (analiza przeprowadzona przy medianie obserwacji równej 53 mies.) i w doniesieniu konferencyjnym *Byrd 2022* (analiza końcowa, mediana obserwacji 73,7 mies.). Oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (ORR) oraz odsetki chorych, u których jako najlepszą odpowiedź w trakcie terapii AKA odnotowano odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, odpowiedź częściową z limfocytozą, chorobę stabilną oraz progresję choroby. Ponadto, oceniano czas od rozpoczęcia leczenia do spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time to Response*). Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie pacjentów włączonych do badania ACE-CL-001 zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 55. Odpowiedź na leczenie (ORR), AKA, badanie ACE-CL-001.

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)	
ORR (CR+PR+PRL), n (%)	96* (97%)
	CR
	7* (7%)
	PR
	89* (90%)
BOR ² , n (%)	PRL
	0 (0%)
	StD
	1 (1%)
	Brak danych
	2 (2%) [^]
TTR, mediana (zakres) [mies.]	3,7 (2-22)
Czas do uzyskania odpowiedzi całkowitej, mediana (zakres) [mies.]	33 (22-55)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)	
ORR (CR+PR+PRL), n (%) (95% CI)	96* (97%) (91; 99)

Calquence[®] (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
ORR (CR+PR), n (%) (95% CI)		96* (97%) (91; 99)
BOR, n (%)	CR	9 (9%)
	PR	87 (88%)
	PRL	0 (0%)
	StD	1 (1%)
	PD	0 (0%)
	Brak danych	2 (2%) [^]
TTR, mediana (zakres) [mies.]		3,7 (1,7-22,1)

[^] u 2 pacjentów nie było dostępne badanie obrazowe wykonane w trakcie leczenia, pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (*Overall Response Rate*), BOR – najlepsza obiektywna odpowiedź (*Best Objective Response*), CR – odpowiedź całkowita (*Complete Response*), PR – częściowa odpowiedź (*Partial Response*), PRL – częściowa odpowiedź z limfocytozą (*Partial Response with Lymphocytosis*), StD – choroba stabilna (*Stable Disease*), TTR – czas do odpowiedzi na leczenie (*Time to Response*).

Przy medianie obserwacji równej 53 miesięcy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie był równy 97% (96 z 99 pacjentów). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.) odsetek ORR utrzymywał się na takim samym poziomie, w tym u 9% chorych (n = 9) uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 88% (n = 87) – odpowiedź częściową. Odpowiedzi częściowej z limfocytozą nie odnotowano u żadnego pacjenta. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*) była równa 3,7 miesiąca. Utrzymywanie się choroby stabilnej obserwowano u jednego pacjenta, a progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi na leczenie nie odnotowano u żadnego chorego. Zmniejszenie sumy wymiarów powiększonych węzłów chłonnych o > 50% zaobserwowano u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego chorego z chorobą stabilną.

Autorzy badania oceniali także poprawę parametrów hematologicznych obserwowaną podczas leczenia akalabrutynibem, definiowaną jako zwiększenie stężenia hemoglobiny, liczby neutrofilów lub liczby płytek krwi do wartości prawidłowych, ocenę prowadzono wśród pacjentów z wyjściową cytopenią (odpowiednio: z niedokrwistością, neutropenią oraz trombocytopenią). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny wymienionych parametrów, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące.

Tabela 56. Poprawa parametrów hematologicznych, badanie ACE-CL-001.

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
Poprawa w zakresie stężenia hemoglobiny	Odsetek pacjentów z wyjściową niedokrwistością, u których wystąpiła poprawa stężenia hemoglobiny, n/N (%)	37/38 (97%)
	Czas do poprawy stężenia hemoglobiny, mediana [dni]	85 [N=38]

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
Poprawa w zakresie liczby neutrofilów	Odsetek pacjentów z wyjściową neutropenią, u których wystąpiła poprawa liczby neutrofilów, n/N (%)	10/10 (100%)
	Czas do poprawy, mediana [dni]	9 [N=10]
Poprawa w zakresie liczby płytek krwi	Odsetek pacjentów z wyjściową trombocytopenią, u których wystąpiła poprawa liczby płytek krwi, n/N (%)	27/28 (96%)
	Czas do poprawy, mediana [dni]	22 [N=28]

Wśród 38 pacjentów, u których wyjściowo występowała niedokrwistość, powrót stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych zaobserwowano u 97% chorych (n = 37), a mediana czasu do poprawy była równa 85 dni. W ocenie pozostałych cytopenii odnotowano następujące wyniki: u wszystkich pacjentów z wyjściową neutropenią oraz u 27 z 29 pacjentów z wyjściową trombocytopenią obserwowano powrót ocenianego parametru do wartości prawidłowych, mediana czasu do poprawy wynosiła 9 dni w ocenie neutropenii oraz 22 dni w ocenie trombocytopenii.

Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność akalabrutynibu w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie u leczonych pacjentów. Odnotowano wysokie odsetki pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie (ORR: 97%, CR: 9%, PR: 90%). Z wyjątkiem jednego chorego z chorobą stabilną, u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmniejszenie sumy wymiarów powiększonych węzłów chłonnych o > 50%. Dodatkowo, w trakcie leczenia AKA u prawie wszystkich pacjentów z wyjściową cytopenią nastąpił powrót ocenianych parametrów hematologicznych do wartości prawidłowych.

6.4.3 Czas trwania odpowiedzi leczenie (DOR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź z limfocytozą lub lepsza) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, był jednym z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ACE-CL-001. W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Tabela 57. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), AKA, badanie ACE-CL-001.

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)	

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
DOR	mediana [mies.]	NO
	48-mies. DOR (95% CI)	97% (90; 99)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)		
DOR	mediana [mies.]	NO
	66-mies. DOR (95% CI)	89% (80; 94)

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (*Duration of Response*), NO – nie osiągnięto.

Zarówno w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, jak i w analizie obejmującej blisko o dwa lata dłuższy okres obserwacji (mediana 73,7 mies.), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymującą się po 48 miesiącach obserwacji oszacowano na 97%, a po 66 miesiącach – 89%. Wskazywało to na długotrwałe utrzymywanie się remisji choroby w trakcie terapii akalabrutynibem wśród pacjentów, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie.

6.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa akalabrutynibu stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu ACE-CL-001. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych analizowano w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę akalabrutynibu (N = 99). W ocenie uwzględniono ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, najczęściej występujące AEs oraz istotne klinicznie zdarzenia niepożądane. Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa AKA zaczerpnięto z publikacji *Byrd 2021* (analiza przeprowadzona przy medianie obserwacji równej 53 mies.) oraz z doniesienia konferencyjnego *Byrd 2022* (analiza końcowa, mediana obserwacji: 73,7 mies.).

6.5.1 Ogólne kategorie AEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych (AEs prowadzące do zakończenia leczenia, ciężkie [*serious*] AEs) odnotowanych u pacjentów leczonych akalabrutynibem w badaniu ACE-CL-001 dla dwóch analizowanych okresów obserwacji (mediany obserwacji równe 53 mies. oraz 73,7 mies.).

Tabela 58. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, AKA, badanie ACE-CL-001.

AEs	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)	

AEs	Kohorta TN CLL, N = 99
Zakończenie leczenia z powodu AEs	6 (6,1%*) ¹
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	38 (38%) ²
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	11 (11,1%*) ³

- 1 w tym wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (n=4; naczyńiakomięsak, glejak wielopostaciowy, drobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, dla każdego z wymienionych nowotworów: n=1) oraz zakażenia (n=2; sepsa 4 stopnia u jednego pacjenta oraz zakażenie dróg moczowych 3 stopnia u jednego pacjenta);
- 2 najczęstsze ciężkie (*serious*) AEs (występujące u ≥2 pacjentów): zapalenie płuc (n=4), sepsa (n=3), grypa (n=2), zapalenie trzustki (n=2), rak gruczołu krokowego (n=2), gorączka (n=2), zapalenie zatok (n=2), zakażenie dróg moczowych (n=2);
- 3 dane dotyczące AEs prowadzących do zakończenia leczenia na potrzeby analizy bezpieczeństwa pochodziły z dokumentacji pacjentów dot. bezpieczeństwa. każde z AEs prowadzących do zakończenia leczenia odnotowano u 1 pacjenta: stwardnienie zanikowe boczne, naczyńiakomięsak, niewydolność serca, krwotok śródmózgowy, krwotok z żołądka, glejak wielopostaciowy, ból klatki piersiowej niespowodowany chorobą serca, rak gruczołu krokowego, sepsa, drobnokomórkowy rak płuca, zakażenie dróg moczowych. dane dot. zakończenia leczenia z powodu AEs dla przepływu pacjentów pochodziły z raportów dot. przyczyn zakończenia leczenia, w tabeli przedstawiających przepływ pacjentów podano, że u 10 pacjentów (10%) przyczyną zakończenia leczenia było występowanie AEs.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. co najmniej jedno ciężkie (*serious*) zdarzenie niepożądane odnotowano u 38% pacjentów. Najczęściej obserwowano występowanie zapalenia płuc (n = 4) i sepsy (n = 3), a także zapalenia trzustki (n=2), raka gruczołu krokowego (n=2), gorączki (n=2), zapalenia zatok (n=2) oraz zakażenia dróg moczowych (n=2). Zakończenie leczenia z powodu AEs odnotowano u 6 pacjentów (6,1%), najczęściej było to spowodowane występowaniem wtórnego pierwotnego nowotworu złośliwego (n = 4) lub zakażenia (n = 2). W analizie przeprowadzonej przy obserwacji dłuższej o blisko dwa lata, zakończenie leczenia z powodu AEs odnotowano u 11 chorych (11,1%).

6.5.2 Najczęstsze AEs

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące występowania najczęstszych AEs, odnotowanych wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem. Dla krótszego okresu obserwacji przedstawiono AEs bez względu na stopień nasilenia występujące u ≥ 15% chorych oraz odpowiadające im AEs 3 stopnia, a dla dłuższego okresu obserwacji – AEs odnotowane u ≥ 30% chorych bez względu na stopień nasilenia z odpowiednimi AEs 3 stopnia.

Tabela 59. Najczęstsze AEs, AKA, badanie ACE-CL-001.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopnia nasilenia
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)¹		
Biegunka	51 (51%)	5 (5%)
Ból głowy	45 (45%)	5 (5%)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	3 stopnia nasilenia
Zakażenie górnych dróg oddechowych	44 (44%)	1 (1%)
Ból stawów	42 (42%)	1 (1%)
Stłuczenie	42 (42%)	0 (0%)
Wzrost masy ciała ²	32 (32%)	3 (3%)
Nudności	31 (31%)	4 (4%)
Kaszel	30 (30%)	0 (0%)
Wymioty	22 (22%)	2 (2%)
Nadciśnienie tętnicze	21 (21%)	10 (10%)
Zapalenie zatok przynosowych	21 (21%)	2 (2%)
Upadki	19 (19%)	1 (1%)
Zmęczenie	19 (19%)	1 (1%)
Ból pleców	18 (18%)	0 (0%)
Niedrożność nosa	18 (18%)	0 (0%)
Wybroczyny	18 (18%)	0 (0%)
Wysypka	17 (17%)	0 (0%)
Zaparcia	16 (16%)	0 (0%)
Podbiegnięcia krwawe	16 (16%)	0 (0%)
Choroba refluksowa przełyku	16 (16%)	0 (0%)
Ból jamy ustnej i gardła	16 (16%)	0 (0%)
Poty nocne	15 (15%)	0 (0%)
Obrzęki obwodowe	15 (15%)	0 (0%)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)		
Ból stawów	55 (56%)	2 (2%) ³
Biegunka	53 (54%)	6 (6%) ³
Stłuczenie	50 (51%)	0 (0%) ³
Zakażenia górnych dróg oddechowych	49 (49%)	1 (1%) ³
Ból głowy	48 (48%)	5 (5%) ³
Nudności	34 (34%)	4 (4%) ³
Kaszel	32 (32%)	0 (0%) ³
Nadciśnienie tętnicze	28 (28%)	12 (12%) ³
Zapalenie płuc	16 (16%)	8 (8%) ³
Neutropenia	8 (8%)	8 (8%) ³
Omdlenia	7 (7%)	6 (6%) ³

1 w publikacji *Byrd 2021* (data odcięcia danych: 01.08.2019) podano, że nie odnotowano żadnych AEs 4 lub 5 stopnia;

- 2 wyjściowo mediana masy ciała wynosiła 82,7 kg (n=98, zakres: 45,9-154,5), po 48 cyklach leczenia była równa 87,6 kg (n=85, zakres: 45,9-148,7);
 3 opisane jako AEs ≥ 3 stopnia nasilenia.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies., najczęściej obserwowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: biegunka (51%), ból głowy (45%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44%), ból stawów (42%) i stłuczenia (42%). U ocenianych pacjentów dość często występowały także wzrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze, objawy z górnych dróg oddechowych, upadki i zmęczenie. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie nasilenie (1 albo 2 stopień). Niektóre AEs (np. ból głowy, biegunka, nudności, stłuczenia) występowały najczęściej na początku leczenia (w pierwszym roku leczenia), a w kolejnych latach ich częstość występowania spadała. Odsetki pacjentów, u których obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia były stosunkowo niskie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (10%), biegunki (5%) oraz bólu głowy (5%). Podobne wyniki obserwowano w dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.), do najczęstszych AEs bez względu na stopień nasilenia należały: ból stawów (56%), biegunka (54%), stłuczenia (51%), zakażenia górnych dróg oddechowych (49%) i ból głowy (48%). Odsetki pacjentów, u których występowały AEs 3 stopnia utrzymywały się na stosunkowo niskim poziomie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (12%), zapalenia płuc (8%), neutropenii (8%), biegunki (6%) oraz omdleń (6%).

6.5.3 Istotne klinicznie AEs

Autorzy badania ACE-CL-001 jako istotne klinicznie zdarzenia niepożądane wyróżnili m.in. zdarzenia kardiologiczne (w tym migotanie przedsionków), cytopenie, krwawienia (w tym poważne krwotoki [*major bleeding*]), zakażenia, występowanie wtórnych nowotworów złośliwych oraz zespół rozpadu guza. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania istotnych klinicznie AEs bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Tabela 60. AEs szczególnego zainteresowania klinicznego, AKA, badanie ACE-CL-001.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia nasilenia
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (data odcięcia: 01.08.2019) (Byrd 2021)		
Zdarzenia kardiologiczne	20 (20%) ¹	4 (4%)
Migotanie przedsionków	5 (5%) ²	2 (2%)
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)
Niedokrwistość	8 (8%)	2 (2%)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia nasilenia
Leukopenia	9 (9%)	9 (9%)
Neutropenia	9 (9%)	9 (9%)
Leukopenia inna niż neutropenia	1 (1%)	1 (1%)
Trombocytopenia	3 (3%)	1 (1%)
Krwawienie	65 (66%) ³	3 (3%) ⁵
Poważny krwotok (<i>major bleeding</i>)	4 (4%) ⁴	3 (3%) ⁴
Hepatotoksyczność	4 (4%)	2 (2%)
Nadciśnienie tętnicze	22 (22%) ⁵	11 (11%)
Zakażenia ⁶	83 (84%)	15 (15%)
Śródmiąższowa choroba/zapalenie płuc	1 (1%)	0 (0%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	26 (26%)	5 (5%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	11 (11%)	5 (5%)
Zespół rozpadu guza	0 (0%)	0 (0%)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (data odcięcia: 15.07.2021) (Byrd 2022)⁷		
Zakażenia	86 (87%)	19 (19%)
Krwawienia	73 (74%)	7 (7%)
Poważny krwotok (<i>major bleeding</i>)	8 (8%)	7 (7%)
Nadciśnienie tętnicze	29 (29%)	13 (13%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	14 (14%)	5 (5%)
Migotanie przedsionków	6 (6%)	3 (3%)

- inne zdarzenia kardiologiczne występujące u >1 pacjenta: tachykardia (n=8, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), tachykardia zatokowa (n=3, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), kołatania serca (n=3, w tym u 2 chorych 1 stopnia i u 1 chorego 2 stopnia), dusznica bolesna (n=2, 2 stopnia);
- przypadki AF odnotowano u pacjentów w wieku 68-79 lat, u 5 chorych odnotowano łącznie 8 zdarzeń migotania przedsionków (5 zdarzeń 2 stopnia oraz 3 zdarzenia 3 stopnia), u wszystkich pacjentów w wywiadzie występowało nadciśnienie, AF wystąpiło *de novo* w trakcie badania, chorzy otrzymali leczenie przywracające rytm zatokowy lub kontrolujące rytm komór (amiodaron, metoprolol), 2 chorych otrzymało także leczenie przeciwkrzepliwie (rywaroksaban lub enoksaparyna), jeden z pacjentów zmarł z powodu niewydolności serca, u 1 pacjenta z AF 3 stopnia 6 dni po epizodzie migotania przedsionków wystąpił zawał mięśnia sercowego, po 2 pacjent przeszedł pomostowanie aortalno-wieńcowe, u tego chorego wstrzymano AKA na 56 dni; u żadnego pacjenta nie zakończono leczenia z powodu AF; częstość występowania AF wynosiła 2,0 na 100 osobolat;
- najczęstsze krwawienia (występujące u ≥15% pacjentów, bez względu na stopień nasilenia): stłuczenia (42%), wybroczyny (18%), podbiegnięcia krwawe (16%), krwawienia 3 stopnia odnotowano u 3 chorych, w tym: krwimocz (n=1), pourazowy krwotok wewnątrzczaszkowy (n=1), krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (n=1), 2 pacjentów wymagało czasowego wstrzymania leczenia: jeden pacjent z powodu stłuczenia 2 stopnia oraz wybroczyn mosznowych 2 stopnia (5 dni), jeden pacjent z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego stopnia 3 (13 dni), żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu krwawień;
- w tym u 1 pacjenta AEs 1 stopnia: krwotok do siatkówki oraz u 3 pacjentów AEs 3 stopnia: krwimocz, pourazowy krwotok wewnątrzczaszkowy, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- wśród 22 pacjentów, u których odnotowano nadciśnienie tętnicze, u 10 choroba występowała przed rozpoczęciem badania; u większości pacjentów występowało nadciśnienie niskiego stopnia, u 14 z 22 pacjentów z nadciśnieniem nie stosowano leczenia hipotensyjnego w trakcie badania, podczas badania u 4 pacjentów rozpoczęto leczenie blokerami kanałów wapniowych (amlodypina, werapamil), u 3 pacjentów – beta-blokerami (metoprolol), u 3 pacjentów – antagonistami receptora angiotensyny (irbesartan, telmisartan, losartan), u 2 pacjentów – leczenie skojarzone inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk oszczędzający potas, mediana czasu do rozpoznania nadciśnienia była równa 169 dni (zakres: 3-1681), żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu nadciśnienia;

- 6 najczęstsze zakażenia (bez względu na stopień nasilenia, $\geq 15\%$): zakażenia górnych dróg oddechowych (44%), zapalenie zatok przynosowych (21%), zakażenia 3 lub 4 stopnia odnotowano u 15 pacjentów (15%) (ci pacjenci wymagali czasowego wstrzymania stosowania AKA), wśród pacjentów z zakażeniami drobnoustrojami oportunistycznymi: zakażenie grzybicze 2. stopnia, kokcydiodomykoza 2. stopnia, zakażenie VZV 2. stopnia – z wymienionych zdarzeń każde wystąpiło u 1 pacjenta, dodatkowo u 1 pacjenta odnotowano grzybicze zakażenie krocza 3. stopnia oraz zakażenie VZV 3. stopnia; czasowe wstrzymanie leczenia AKA było wymagane u 10 pacjentów z powodu zakażeń 2 stopnia; 2 pacjentów zakończyło leczenie AKA z powodu zakażenia dróg moczowych 3 stopnia oraz sepsy 4 stopnia;
- 7 autorzy doniesienia konferencyjnego *Byrd 2022* przedstawili częstość występowania wybranych klinicznie istotnych AEs.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, wśród istotnych klinicznie AEs najczęściej obserwowano występowanie zakażeń (84%). Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, najczęściej obserwowano występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia zatok przynosowych (odpowiednio 44% oraz 21%). Zakażenia ≥ 3 stopnia odnotowano u 15 pacjentów (15%), którzy wymagali w związku z tym czasowego wstrzymania stosowania AKA. Trwałego zakończenia leczenia akalabrutynibem z powodu infekcji wymagało 2 pacjentów – jeden z powodu sepsy 4 stopnia i jeden z powodu zakażenia dróg moczowych 3 stopnia. U ocenianych pacjentów stosunkowo często obserwowano krwawienia (65%), najczęściej występowały stłuczenia, wybroczyny i podbiegnięcia krwawe (odpowiednio: 42%, 18% oraz 16%). Jednak odsetek chorych, u których obserwowano występowanie krwawień ≥ 3 stopnia nasilenia był znacznie niższy (3%), a poważne krwotoki (*major bleeding*) odnotowano u 4 chorych (były to przypadki krwotoku do siatkówki, krwiomoczu, pourazowego krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Występowanie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowano u 20% pacjentów leczonych AKA, w tym migotanie przedsionków wystąpiło u 5% chorych. Ponadto, u > 1 pacjenta odnotowano: tachykardię ($n = 8$, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), tachykardię zatokową ($n = 3$, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), kołatania serca ($n = 3$, w tym u 2 chorych 1 stopnia i u 1 chorego 2 stopnia) oraz dusznicę bolesną ($n = 2$, 2 stopnia). Nie odnotowano żadnych przypadków tachyarytmii komorowych. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u 22% chorych, u większości chorych występowało nadciśnienie łagodne. Występowanie zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia odnotowano u 11% chorych. Wtórne pierwotne nowotwory złośliwe wystąpiły u 26 pacjentów (26%), po wyłączeniu z oceny nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry – u 11 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których obserwowano występowanie niedokrwistości był równy 8%, dla trombocytopenii było to 3%, dla neutropenii – 9%, a dla cytopenii 3 stopnia, odpowiednio: 2%, 9% i 1%. U żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia zespołu rozpadu guza.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies., prezentującej dane z obserwacji wydłużonej o prawie dwa lata, zaobserwowano podobne wyniki. Najczęstszym AEs szczególnego zainteresowania klinicznego były zakażenia (87%), w tym zdarzenia ≥ 3 stopnia odnotowano u 19% pacjentów. Występowanie krwawień stwierdzono u 74% chorych, jednak, podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji, odsetek pacjentów ze zdarzeniem ≥ 3 stopnia był zdecydowanie niższy i wynosił 7%.

Z kolei, nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków (bez względu na stopień nasilenia) występowało odpowiednio u 22% oraz 5% chorych (dla zdarzeń ≥ 3 stopnia było to odpowiednio 11% oraz 3%).

7 Akalabrutynib w monoterapii – badania obserwacyjne

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego do analizy klinicznej włączono 3 badania obserwacyjne, pozwalające na ocenę skuteczności akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Jacobs 2024*, *Lu 2023* oraz *Roeker 2023*. Dla każdego z wymienionych badań odnaleziono jedną publikację, o nazwie odpowiadającej nazwie badania, w której przedstawiono informacje na temat metodyki oraz wyniki, istotne dla niniejszej analizy.

Wszystkie uwzględnione w analizie badania miały charakter retrospektywny, zostały przeprowadzone w oparciu o dane zaczerpnięte z rejestrów danych medycznych gromadzących informacje na temat pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. W badaniach *Jacobs 2024* i *Lu 2023* wykorzystano informacje z bazy danych Acentrus, zawierającej dane dotyczące leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego pacjentów leczonych w jednym z 27 uwzględnionych w sieci ośrodków. Informacje na temat pacjentów analizowanych w badaniu *Roeker 2023* pochodziły z bazy danych Flatiron, gromadzącej dane dotyczące pacjentów z chorobą nowotworową leczonych w jednym z ponad 280 instytucji (szpitale rejonowe oraz akademickie) w USA. Zarówno do badania *Jacobs 2024*, jak i do badania *Lu 2023* włączano pacjentów, którzy stosowali akalabrutynib lub ibrutynib w pierwszej linii leczenia CLL/SLL, następnie chorych analizowano w dwóch odrębnych kohortach, wyróżnionych ze względu na stosowane leczenie (AKA vs IBR). Z kolei, do badania *Roeker 2023* kwalifikowano pacjentów otrzymujących akalabrutynib lub ibrutynib w dowolnej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Jednak autorzy badania przeprowadzili analizy w podgrupach wyróżnionych ze względu na ocenianą linię leczenia (pierwsza linia vs druga linia vs trzecia lub kolejna linia), co pozwoliło na odnalezienie wyników istotnych dla niniejszej analizy – dla chorych stosujących lek w pierwszej linii leczenia CLL. Dla każdego z wymienionych badań, głównym założeniem było przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z ibrutynibem w zakresie ocenianego punktu końcowego. Należy zaznaczyć, że ibrutynib nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie, jednak w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono innych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających przyjęte kryteria włączenia, w szczególności badań porównujących akalabrutynib z właściwym komparatorem lub komparatorami w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL. W związku z powyższym, badania *Jacobs 2024*, *Lu 2023* i *Roeker 2023* uwzględniono w niniejszej analizie, opisując wyłącznie kohorty, w których

analizowano pacjentów leczonych akalabrutynibem. Nie ekstrahowano danych dotyczących kohort, do których włączono chorych leczonych ibrutynibem ani wyników porównań AKA vs IBR przeprowadzonych przez autorów wymienionych badań.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące populacje pacjentów: 373 chorych z wcześniej nieleczoną CLL, włączonych do kohorty AKA, analizowanych w badaniu *Jacobs 2024*, 140 pacjentów, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia CLL, włączonych do odpowiedniej kohorty, ocenianych w badaniu *Lu 2023* oraz 67 chorych stosujących AKA w pierwszej linii leczenia CLL, którzy stanowili podgrupę wyróżnioną w obrębie kohorty obejmującej pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii terapii, z badania *Roeker 2023*.

W żadnym z badań nie przeprowadzono oszacowania liczebności próby wymaganej do uzyskania wiarygodnych wyników, co wynikało przede wszystkim z retrospektywnego charakteru większości badań próby (w analizie uwzględniono wszystkich spełniających kryteria włączenia pacjentów, których dane odnaleziono w odpowiedniej bazie danych lub leczono w danym ośrodku).

W każdym z ocenianych badań analizowano istotne klinicznie punkty końcowe, pozwalające na ocenę skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu *Jacobs 2024* analizowano czas do kolejnego leczenia (TTNT, z ang. *Time to Next Treatment*) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia AKA do rozpoczęcia kolejnej linii terapii CLL lub dołączenia kolejnego leku do akalabrutynibu. Autorzy badania analizowali TTNT jako punkt końcowy pozwalający na zastępczą ocenę progresji choroby, związaną z koniecznością rozpoczęcia kolejnej linii terapii (zwrócono uwagę, że z uwagi na ograniczoną dostępność danych, bezpośrednia ocena czasu do progresji choroby [PFS] oceniana w kontrolowanych badaniach klinicznych, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej często nie jest możliwa). Z kolei, w badaniu *Roeker 2023* oceniano czas do zakończenia leczenia, TTD (z ang. *Time to Treatment Discontinuation*; czas od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia) oraz czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu (TTNTD, *Time to Next Therapy or Death*; czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii terapii CLL lub zgonu). W badaniu *Lu 2023* analizowano przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (*adherence*), do ocenianych parametrów należał odsetek dni z dostępem do leku (PDC, z ang. *Proportion of Days Covered*) oraz wskaźnik posiadanych leków (MPR, z ang. *Medication Possession Ratio*). Wskaźnik PDC definiowano jako liczbę niezachodzących dni objętych dostępem do leku w stosunku do całkowitej liczby dni w analizowanym okresie. Wskaźnik MPR obliczano jako iloraz liczby dni, na które pacjent był zaopatrzony w leki oraz całkowitej liczby dni w analizowanym okresie.

Okres obserwacji chorych uwzględnionych w analizie był zależny od okresu zbierania danych założonego przez autorów badań oraz dostępności danych w odpowiednich źródłach. Badanie *Jacobs 2024* przeprowadzono na podstawie danych z okresu od 21.11.2019 do 30.04.2022 odnalezionych w bazie danych Acentrus. Obserwację pacjentów pod kątem wystąpienia ocenianego punktu końcowego prowadzono od czasu rozpoczęcia terapii AKA (wymagano, aby data rozpoczęcia leczenia była tożsama z datą rejestracji AKA w pierwszej linii leczenia CLL w USA [21 listopada 2019] lub późniejsza) do wystąpienia zdarzenia (rozpoczęcie kolejnego leczenia), zgonu, ucięcia obserwacji (np. z powodu przejścia na IBR) lub zakończenia okresu zbierania danych. Dodatkowo, analizowano dane pacjentów z okresu obejmującego co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, co miało pozwolić na ocenę wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia, a także na uwzględnienie w analizie wyłącznie pacjentów stosujących leczenie pierwszej linii (zapewnienie ≥ 12 -miesięcznego okresu *washout*, bez stosowania leczenia przeciwnowotworowego). Autorzy badania *Lu 2023* wykorzystali informacje pochodzące z tej samej bazy danych (Acentrus), uwzględniając dane z okresu od 01.01.2017 do 30.11.2020. Obserwację pacjentów prowadzono analogicznie, jak w badaniu *Jacobs 2024*. Z kolei, dane pacjentów analizowanych w badaniu *Roeker 2023* pochodziły z bazy danych Flatiron z okresu od lipca 2017 do lutego 2021. W każdym z badań uwzględnionych w analizie podano informacje na temat rzeczywistego okresu obserwacji włączonych pacjentów: dla kohorty chorych leczonych AKA analizowanych w badaniu *Jacobs 2024* mediana obserwacji była równa 11,9 mies. (średnia: 12,5 mies.), dla odpowiedniej kohorty pacjentów włączonych do badania *Lu 2023* mediana obserwacji wynosiła 22,2 mies. (średnia: 23,8 mies.), a dla ocenianej podgrupy z badania *Roeker 2023* (pacjenci, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia CLL) – 6,6 mies.

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat metodyki analizowanych badań obserwacyjnych.

Tabela 61. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych oceniających AKA.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ metodyka	Ocena jakości	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Jacobs 2024</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	NICE: 5/8 ¹	Mediana: 11,9 mies. (zakres: 1,0-29,1) ²	Nie	N = 373 ³	Wieloośrodkowe (USA) ⁴	Janssen Scientific Affairs, LLC
<i>Lu 2023</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	NICE:5/8 ⁵	Mediana: 22,2 mies. ⁶	Nie	N = 140 ⁷	Wieloośrodkowe (USA) ⁴	Janssen Scientific Affairs, LLC

Badanie	Klasyfikacja AOTMI/ metodyka	Ocena jakości	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Roeker 2023</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	NICE: 6/8 ⁸	Mediana: 6,6 mies. ⁹	Nie	N = 67 ¹⁰	Wieloośrodkowe (USA) ¹¹	AstraZeneca

- 1 przyznano 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE, punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania, brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników analiz przeprowadzonych w warstwach;
- 2 dane dla kohorty pacjentów leczonych AKA, okres obserwacji, średnia: 12,5 mies.;
- 3 liczebność kohorty pacjentów leczonych akalabrutynibem, uwzględnionej w niniejszej analizie;
- 4 badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentów z bazy danych Acentrus, gromadzącej informacje na temat leczenia prowadzonego w 27 ośrodkach w USA, autorzy nie podali liczby ośrodków, w których leczono chorych włączonych do badania;
- 5 przyznano 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE, punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania, brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników analiz przeprowadzonych w warstwach;
- 6 dane dla kohorty pacjentów leczonych AKA, okres obserwacji: średnia: 23,8 mies.;
- 7 liczebność kohorty pacjentów leczonych akalabrutynibem, uwzględnionej w niniejszej analizie;
- 8 przyznano 6 punktów na 8 możliwych w skali NICE, punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny;
- 9 dane dla podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia, średnia okresu obserwacji była równa 6,8 mies. (zakres: 0,2-17,5);
- 10 liczebność podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia (uwzględnionej w niniejszej analizie); wyróżnionej w obrębie kohorty pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii leczenia (N = 353);
- 11 badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentów z bazy danych Flatiron, gromadzącej informacje na temat leczenia prowadzonego w kilkuset ośrodkach w USA, autorzy nie podali liczby ośrodków, w których leczono chorych włączonych do badania.

Ze względu na retrospektywny charakter ocenianych badań, opartych na rejestrach danych medycznych, informacje na temat przeływu chorych przedstawione w ocenianych badaniach były ograniczone i nie opisywały rzeczywistej utraty chorych, a wybór populacji uwzględnionej w analizie opierał się na poszukiwaniu chorych spełniających kryteria włączenia do badania, dla których dostępne były dane w odpowiedniej bazie. Wszystkie badania uwzględnione w analizie przeprowadzono na podstawie danych pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. Autorzy badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* wykorzystali dane pochodzące z tej samej bazy (Acentrus), gromadzącej informacje dotyczące leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego pacjentów leczonych w 27 ośrodkach w USA. Z uwagi na wykorzystanie danych z tego samego źródła oraz zbliżone kryteria włączenia, na początkowych etapach selekcja pacjentów do badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* była identyczna. Ogółem, zidentyfikowano 3712 pacjentów, z rozpoznaniem CLL/SLL (potwierdzonym ≥ 2 -krotnie, w odstępie ≥ 30 dni). Po uwzględnieniu minimalnego okresu dostępności danych (≥ 12 miesięcy przed oraz ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia) oraz wieku pacjentów (≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia), odpowiednie wymagania spełniało 2849 chorych. Następnie, wykluczono 15 pacjentów z powodu stwierdzenia schyłkowej niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz 10 pacjentów z powodu rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (potwierdzone ≥ 2 -krotnie). Na tym etapie selekcji, kryteria włączenia do badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* spełniało 2824 chorych. Wśród nich zidentyfikowano 2255 pacjentów leczonych IBR oraz 765 pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii leczenia (oba leki stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu, z uwagi na możliwość stosowania leków w dowolnej linii leczenia, na tym etapie obie grupy nie

wykluczały się wzajemnie). Po uwzględnieniu pozostałych ograniczeń przyjętych przez autorów badania *Jacobs 2024* (rozpoczęcie leczenia 21.11.2019 lub później, stosowanie leku w pierwszej linii leczenia CLL) do kohorty IBR włączono 710 chorych, a do kohorty AKA – 373 chorych. Z kolei, do badania *Lu 2023* zakwalifikowano 1374 chorych leczonych IBR oraz 140 chorych leczonych AKA, którzy spełnili następujące kryteria: brak wcześniejszego leczenia CLL, rozpoczęcie leczenia AKA lub IBR w okresie od 01.01.2018 do 30.11.2020.

Autorzy badania *Roeker* w bazie danych Flatiron zidentyfikowali 12886 pacjentów z rozpoznaną CLL (data odcięcia danych: 28.02.2021), w tym 2613 chorych rozpoczęło leczenie AKA lub IBR w dowolnej linii leczenia CLL/SLL w wymaganym okresie (po 01.01.2018). Po wykluczeniu pacjentów biorących udział w innych badaniach klinicznych lub otrzymujących leczenie eksperymentalne w trakcie badania oraz leczonych jednocześnie innym lekiem przeciwnowotworowym (z wyjątkiem dopuszczonych leków, wymienionych przez autorów) pozostało 2509 chorych. Ostatecznie autorzy badania włączyli do odpowiednich kohort 2249 pacjentów leczonych IBR (tej kohorty nie opisywano w niniejszej analizie) oraz 353 pacjentów, którzy stosowali AKA w dowolnej linii leczenia CLL (w tym do podgrupy istotnej dla niniejszej analizy, do której włączano pacjentów, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia, zakwalifikowano 67 pacjentów).

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat przepływu chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych oceniających AKA.

Jacobs 2024	Lu 2023	Roeker 2023
Selekcja pacjentów		
pacjenci zidentyfikowani w bazie Acen-trus z ≥ 2 -krotnym rozpoznaniem CLL/SLL (ICD-10 CM: c91.1, C83.0) (rozpoznanie postawione w odstępie ≥ 30 dni)	pacjenci zidentyfikowani w bazie Acen-trus z ≥ 2 -krotnym rozpoznaniem CLL/SLL (ICD-10 CM: c91.1, C83.0) (rozpoznanie postawione w odstępie ≥ 30 dni)	
3712	3712	
≥ 1 zamówienie leku, zrealizowanie re-cepty lub podanie ≥ 1 dawki leku (AKA lub IBR)	≥ 1 zamówienie leku, zrealizowanie re-cepty lub podanie ≥ 1 dawki leku (AKA lub IBR)	
3712 (100,0%)	3712 (100,0%)	
dostępność danych z ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AKA/IBR	dostępność danych z ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AKA/IBR	pacjenci zidentyfikowani w bazie Flatiron z rozpoznaniem CLL/SLL potwierdzonym przez lekarza, z odpowiednim kodem ICD-10 odnotowanym w dokumentacji, lub dowody na leczenie stosowanie w te-rapii CLL/SLL (data odcięcia: 28.02.2021)
3543 (95,4%)	3543 (95,4%)	12886
≥ 1 -krotne rozpoznanie CLL/SLL przed rozpoczęciem leczenia	≥ 1 -krotne rozpoznanie CLL/SLL przed rozpoczęciem leczenia	
2906 (82,0%)	2906 (82,0%)	rozpoczęcie terapii AKA lub IBR jako do-wolnej linii leczenia CLL (po 01.01.2018)
dostępność danych z ≥ 28 dni po rozpo-częciu leczenia	Dostępność danych z ≥ 28 dni po rozpo-częciu leczenia	2613 (20,3%)
2861 (98,5%)	2861 (98,5%)	
wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia le-czenia	wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia le-czenia	≥ 2 kontakty z ochroną zdrowia w dwa różne dni, w okresie trwania badania
2849 (99,6%)	2849 (99,6%)	2613 (100%)
wykluczenie z powodu ≥ 1 -krotnego roz-poznania schyłkowej niewydolności ne-rek (przed rozpoczęciem leczenia)	wykluczenie z powodu ≥ 1 -krotnego roz-poznania schyłkowej niewydolności ne-rek (przed rozpoczęciem leczenia)	wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia le-czenia
15 (0,5%)	15 (0,5%)	2613 (100%)
wykluczenie z powodu ≥ 2 -krotnego roz-poznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (z wyłączeniem kodu dla CLL/SLL oraz niespecyficznych nowotwo-rów), rozpoznania postawione w odstę-pie ≥ 30 dni w okresie od 24 mies. przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed pierwszorazowym rozpoznaniem	wykluczenie z powodu ≥ 2 -krotnego roz-poznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (z wyłączeniem kodu dla CLL/SLL oraz niespecyficznych nowotwo-rów), rozpoznania postawione w odstę-pie ≥ 30 dni w okresie od 24 mies. przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed pierwszorazowym rozpoznaniem	pacjenci nie biorący udziału w innych ba-daniach klinicznych oraz nieotrzymujący leczenia eksperymentalnego w trakcie badania
10 (0,4%)	10 (0,4%)	2571 (98,4%)
pacjenci spełniający wymienione powy-żej kryteria selekcji kryteria włączenia	pacjenci spełniający wymienione powy-żej kryteria selekcji kryteria włączenia	pacjenci nieotrzymujący jednoczesnego leczenia przeciwnowotworowego, stoso-wanego w leczeniu innego nowotworu, w trakcie badania ⁴
2824 (99,1%)	2824 (99,1%)	2509 (97,6%)
pacjenci, którzy stosowali IBR lub AKA w dowolnej linii leczenia (obie kohorty nie wykluczają się wzajemnie)	pacjenci, którzy stosowali IBR lub AKA w dowolnej linii leczenia (obie kohorty nie wykluczają się wzajemnie)	
IBR: 2255 (79,9%) ¹ AKA: 765 (27,1%)	IBR: 2255 (79,9%) ¹ AKA: 765 (27,1%)	
Włączenie do badania		

<i>Jacobs 2024</i>	<i>Lu 2023</i>	<i>Roeker 2023</i>
rozpoczęcie stosowania IBR lub AKA w pierwszej linii leczenia w wymaganym okresie czasu AKA: 373 (48,8%) ¹ IBR: 710 (31,5%) ^{1, 2}	rozpoczęcie stosowania IBR lub AKA w pierwszej linii leczenia w wymaganym okresie czasu AKA: 140 (18,3%) ³ IBR: 1374 (60,9%) ^{1,3}	pacjenci, którzy spełniali wszystkie przyjęte kryteria selekcji AKA: 353 ⁵ IBR: 2249 ⁶

1 pacjentów leczonych IBR nie opisywano w niniejszym raporcie;

2 wymagano rozpoczęcia leczenia AKA lub IBR w momencie rejestracji AKA w leczeniu CLL (21.11.2019) lub później;

3 wymagano rozpoczęcia leczenia AKA lub IBR od 01.01.2018 do 30.11.2020;

4 z wyjątkiem: przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab, okrelizumab), antagonistów BCL2 (wenetoklaks), inhibitorów PI3K (duwelizib, idelalizib, kopanlizib, alpelizib);

5 w tym włączono 67 pacjentów, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia oraz 286 pacjentów, stosujących AKA w ≥ 2 linii;

6 w tym włączono 1211 pacjentów, którzy stosowali IBR w pierwszej linii leczenia oraz 1038 pacjentów, stosujących IBR w ≥ 2 linii.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do analizowanych badań obserwacyjnych kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem CLL/SLL, których dane zidentyfikowano w odpowiedniej bazie danych. Wymagano, aby chorzy włączani do badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* mieli co najmniej 2-krotnie postawione rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej, w tym ≥ 1 raz przed rozpoczęciem leczenia. Chorzy włączani do badania *Roeker 2023* powinni mieć diagnozę CLL/SLL potwierdzoną przez lekarza, udokumentowaną odpowiednim rozpoznaniem wg ICD-10, odnotowanym w dokumentacji pacjenta, lub dowody na zastosowanie leczenia stosowanego w terapii CLL/SLL. W każdym badaniu wymaganym kryterium włączenia było rozpoczęcia stosowania AKA lub IBR w zadanym okresie zbierania danych. Do badania *Roeker 2023* kwalifikowano chorych, którzy stosowali jeden z ocenianych BTKi w dowolnej linii leczenia. Do badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* włączano pacjentów leczonych AKA lub IBR w pierwszej linii leczenia CLL, wymagano, dostępności danych z okresu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, pozwalające na potwierdzenie niestosowania leczenia przeciwnowotworowego w tym okresie, co miało pozwolić na zmniejszenie prawdopodobieństwa włączenia do badania chorych pozostających w remisji po poprzednim leczeniu i zapewnienie oceny wyłącznie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo, autorzy badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* wymagali dostępności danych z okresu ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia, co miało pozwolić na zebranie danych z pełnego cyklu leczenia AKA lub IBR. Z kolei, autorzy badania *Roeker 2023* wymagali, aby chorzy mieli co najmniej dwa zdarzenia odnotowane w bazie Flatiron, przypadające na okres trwania badania. Jako kryteria wykluczenia chorych z badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* wymieniono rozpoznanie schyłkowej niewydolności nerek przed rozpoczęciem leczenia oraz rozpoznanie nowotworu układu krwiotwórczego innego niż CLL/SLL (rozpoznanie postawione co najmniej dwukrotnie). Z kolei, z udziału w badaniu *Roeker 2023* dyskwalifikował pacjentów udział w innym badaniu klinicznym, leczenie eksperymentalne w trakcie

badania oraz jednoczesne stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego w innym wskazaniu (dopuszczono pewne wyjątki). Ponadto, z uwagi na fakt, że badania uwzględnione w analizie (*Jacobs 2024*, *Lu 2023*, *Roeker 2023*) zostały przeprowadzone na podstawie danych pacjentek leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, chore włączane do wymienionych badań powinny być leczone AKA zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi wg FDA (zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, od zarejestrowania leku w listopadzie 2019, pod warunkiem braku przeciwwskazań, dopuszcza się stosowanie AKA w całej populacji chorych z CLL [w dowolnej linii leczenia, bez względu na obecność mutacji genetycznych, bez względu na obecność chorób współistniejących]).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych oceniających akalabrutynib.

Tabela 63. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych oceniających AKA.

Badanie	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
<i>Jacobs 2024</i>	<p>Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Acentrus w okresie od 21.11.2018 do 30.04.2022, którzy spełnili następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2-krotnie potwierdzone rozpoznanie CLL/SLL w odstępie ≥ 30 dni, w tym ≥ 1 rozpoznanie powinno być postawione przed rozpoczęciem leczenia; ▪ ≥ 1 udokumentowane przepisanie, wykupienie recepty lub udokumentowane zużycie akalabrutynibu lub ibrutynibu¹ ▪ Dostępność danych z okresu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia² ▪ Dostępność danych z okresu ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia³ ▪ Rozpoczęcie stosowania akalabrutynibu lub ibrutynibu¹ w pierwszej linii leczenia CLL po dacie 21.11.2019 ▪ Wiek ≥ 18 (w momencie rozpoczęcia leczenia).
<i>Lu 2023</i>	<p>Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Acentrus w okresie od 01.01.2017 do 30.11.2020, którzy spełnili następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2-krotnie potwierdzone rozpoznanie CLL/SLL w odstępie ≥ 30 dni, w tym ≥ 1 rozpoznanie powinno być postawione przed rozpoczęciem leczenia; ▪ ≥ 1 udokumentowane przepisanie, wykupienie recepty lub udokumentowane zużycie akalabrutynibu lub ibrutynibu¹ ▪ Dostępność danych z okresu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia² ▪ Dostępność danych z okresu ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia³ ▪ Rozpoczęcie stosowania akalabrutynibu lub ibrutynibu¹ w pierwszej linii leczenia CLL w okresie od 01.01.2018 do 30.11.2020 ▪ Wiek ≥ 18 (w momencie rozpoczęcia leczenia).
<i>Roeker 2023</i>	<p>Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Flatiron, spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci z rozpoznaniem CLL/SLL⁴ ▪ Rozpoczęcie terapii akalabrutynibem lub ibrutynibem¹ stosowanym w dowolnej linii leczenia CLL w okresie od 01.01.2018 do 28.02.2021 (data odcięcia danych) ▪ ≥ 2 zdarzenia odnotowane w bazie Flatiron, przypadające na okres trwania badania, tj. od 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia do czasu zakończenia obserwacji pacjenta (zakończenie aktywności klinicznej⁵, zgon lub zakończenie okresu zbierania danych w badaniu [28.02.2021])

Badanie	Kryteria selekcji
Kryteria wykluczenia	
<i>Jacobs 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥1-krotne rozpoznanie schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia) ▪ ≥2-krotne rozpoznanie innego nowotworu układu krwiotwórczego w odstępie ≥30 dni w okresie od 24 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed diagnozą CLL/SLL
<i>Lu 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥1-krotne rozpoznanie schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia) ▪ ≥2-krotne rozpoznanie innego nowotworu układu krwiotwórczego w odstępie ≥30 dni w okresie od 24 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed diagnozą CLL/SLL
<i>Roeker 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział w innym badaniu klinicznym ▪ Stosowanie leczenia eksperymentalnego podczas badania ▪ Jednoczesne stosowanie innego leczenia podczas badania⁶

- 1 w niniejszej analizie opisywano wyłącznie kohortę pacjentów leczonych akalabrutynibem;
- 2 miało to pozwolić na potwierdzenie braku leczenia przeciwnowotworowego w ciągu z ≥12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia akalabrutynibem, dzięki temu zmniejszono prawdopodobieństwo włączenia do badania pacjentów pozostających w remisji po wcześniejszym leczeniu; udokumentowany ≥12-miesięczny okres *washout* (bez leczenia) traktowano jako potwierdzenie stosowania akalabrutynibu/ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w tym czasie rejestrowano charakterystyki wyjściowe chorych.
- 3 wymagano, aby w ciągu 28 dni po rozpoczęciu leczenia AKA pacjenci nie stosowali innego leczenia przeciwnowotworowego. Miało to pozwolić na otrzymanie przez pacjenta jednego całego, 28-dniowego cyklu leczenia akalabrutynibu lub ibrutynibu.;
- 4 diagnoza CLL/SLL potwierdzona przez lekarza, udokumentowana odpowiednim rozpoznaniem wg ICD-10 odnotowanym w dokumentacji pacjenta, lub dowody na zastosowanie leczenia CLL/SLL odnalezione w nieustrukturyzowanych dokumentach;
- 5 aktywność kliniczna obejmowała następujące zdarzenia: wizyta w ośrodku medycznym, rozpoczęcie dowolnej linii leczenia, wykonanie badań laboratoryjnych, ocena parametrów życiowych, przeprowadzenie oceny stanu sprawności wg ECOG, diagnoza choroby współistniejącej;
- 6 z wyjątkiem: przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab, okrelizumab), antagonistów BCL2 (wenetoklaks), inhibitorów PI3K (duwelizib, idelalizib, kopanlizib, alpelizib).

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badania *Roeker 2023* przedstawili wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną dla całej kohorty pacjentek leczonych akalabrutynibem (w dowolnej linii leczenia, N = 353). Podgrupa chorych stosujących AKA w pierwszej linii leczenia, istotna dla niniejszej analizy, stanowiła stosunkowo niewielką część ocenianej kohorty (18,0%, N = 67), nie podano danych dotyczących wyjściowych cech klinicznych i demograficznych wyłącznie dla tej podgrupy, w związku z czym poniżej nie przedstawiono informacji dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania *Roeker 2023*. Z kolei, z badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* ekstrahowano dane dla odpowiednich kohort pacjentów leczonych AKA (wszyscy chorzy stosowali leczenie w pierwszej linii leczenia), których liczebność była równa odpowiednio 373 i 140 chorych. W badaniach *Jacobs 2024* i *Lu 2023* ocenę pacjentów pod kątem cech wyjściowych prowadzono na podstawie danych odnotowanych w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji chorych, przed rozpoczęciem leczenia. Informacje na temat charakterystyki demograficznej pacjentów podano na moment rozpoczęcia leczenia.

Wśród 373 pacjentów leczonych AKA w badaniu *Jacobs 2024* mediana wieku była równa 72,0 lat, w analogicznej kohorcie chorych włączonych do badania *Lu 2023* mediana wieku wynosiła 73,5 lat. W badaniu *Jacobs 2024* 38,3% włączonych chorych stanowiły kobiety, w badaniu *Lu 2023* – było to 42,9%. W analizowanych kohortach badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023* odsetek pacjentów rasy białej był równy odpowiednio 40,2% i 36,4%, odsetek pacjentów rasy czarnej: 5,1% i 2,9%, a rasy azjatyckiej: 1,9% i 0,7%; chorobę przerzutową stwierdzono odpowiednio u 4,6% oraz 2,9% chorych. W obu badaniach, wśród analizowanych pacjentów średni wynik w kwestionariuszu Quan-CCI, oceniającym obciążenie chorobami współistniejącymi, był równy 3,0 (mediana: 2,0). Przewlekła choroba płuc występowała u 8,6% chorych włączonych do badania *Jacobs 2024* i 14,5% chorych włączonych do badania *Lu 2023*, odsetki chorych, u których odnotowano występowanie innych chorób współistniejących były równe odpowiednio: 4,0% oraz 5,1% dla przewlekłej choroby naczyniowej, 32,3% i 29,3% dla nadciśnienia tętniczego oraz 9,9% i 12,1% dla migotania przedsionków. W analizowanym okresie wyjściowym 20,1% pacjentów włączonych do badania *Jacobs 2024* i 25,0% pacjentów włączonych do badania *Lu 2023* stosowało kortykosteroidy, a odsetki chorych stosujących leki przeciwplatekcyjne były równe odpowiednio 3,5% oraz 6,4%.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów leczonych AKA włączonych do odpowiednich kohort badań *Jacobs 2024* i *Lu 2023*.

Tabela 64. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań obserwacyjnych oceniających AKA.

Parametr	<i>Jacobs 2024</i>	<i>Lu 2023</i>
Charakterystyka demograficzna		
Wiek		
Średnia (SD)	72,4 (9,8)	72,1 (9,4)
Mediana	72,0	73,5
Płeć, n (%)		
Płeć żeńska, n (%)	143 (38,3%)	60 (42,9%)
Rok rozpoczęcia leczenia, n (%)		
2019	7 (1,9%)	-
2020	119 (31,9%)	-
2021	200 (53,6%)	-
2022	47 (12,6%)	-
Ubezpieczenie zdrowotne, n (%)		
<i>Medicare</i>	104 (27,9%)	43 (30,7%)

Parametr	Jacobs 2024	Lu 2023
Managed care	34 (9,1%)	11 (7,9%)
Medicaid	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Inne	137 (36,7%)	55 (39,3%)
Nieznane	98 (26,3%)	31 (22,1%)
Region USA, n (%)		
Południe	98 (26,3%)	49 (35,0%)
Zachód	118 (31,6%)	58 (41,4%)
Środkowy Zachód	86 (23,1%)	23 (16,4%)
Północny Wschód	9 (2,4%)	2 (1,4%)
Nieznane	22 (5,9%)	8 (5,7%)
Rasa, n (%)		
Biała	150 (40,2%)	51 (36,4%)
Czarna	19 (5,1%)	4 (2,9%)
Azjatycka	7 (1,9%)	1 (0,7%)
Inna/nieznana	197 (52,8%) ¹	84 (60,0%) ²
Charakterystyka kliniczna		
Zaawansowanie kliniczne choroby, n (%)		
Choroba przerzutowa, n (%)	17 (4,6%)	4 (2,9%)
Choroby współistniejące		
Wynik Quan-CCI, średnia (SD)	3,0 (1,7)	3,0 (1,7)
Wynik Quan-CCI, mediana	2,0	2,0
Przewlekła choroba płuc, n (%)	32 (8,6%)	20 (14,5%)
Przewlekła choroba naczyniowa, n (%)	15 (4,0%)	7 (5,1%)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	120 (32,2%)	41 (29,3%)
Migotanie przedsionków, n (%)	37 (9,9%)	17 (12,1%)
Stosowane leczenie, n (%)		
Stosowanie kortykosteroidów	75 (20,1%)	35 (25,0%)
Stosowanie leków przeciwplytkowych	13 (3,5%)	9 (6,4%)

1 opisane jako: inna;

2 opisane jako: nieznana.

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

Ocenianą interwencję, stosowaną przez chorych we analizowanych kohortach lub podgrupach, stanowił akalabrutynib w monoterapii, stosowany w pierwszej linii leczenia CLL. Z uwagi na charakter ocenianych

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

badzeń (retrospektywne badania obserwacyjne) nie przedstawiono szczegółów dotyczących dawkowania akalabrutynibu. Jednak w ocenie uwzględniono pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, wszystkie oceniane badania zostały przeprowadzone na podstawie rejestrów danych obejmujących pacjentów leczonych w USA. W publikacjach opisujących wyniki badań *Jacobs 2024*, *Lu 2023* i *Roeker 2023* przywołano informację o zarejestrowaniu leku w ocenianym wskazaniu w USA, dopuszczoną przez FDA. W związku z powyższym, w analizowanych badaniach, dawkowanie akalabrutynibu oraz wskazania do jego stosowania powinny być zgodne z rejestracją leku w USA. Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, w listopadzie 2019 zarejestrowano AKA w monoterapii w całej populacji chorych z CLL (zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia). Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi akalabrutynib (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Na stronie FDA dostępne są również szczegółowe informacje na temat dopuszczalnych modyfikacji dawkowania leku, warunków zakończenia terapii oraz możliwych interakcji.

W tabeli poniżej przedstawiono opis interwencji stosowanej przez pacjentów w analizowanych kohortach.

Tabela 65. Opis interwencji stosowanych przez pacjentów w badaniach obserwacyjnych oceniających AKA.

Badanie	Opis interwencji [#]
<i>Jacobs 2024</i>	AKA w monoterapii stosowany 2 razy dziennie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA [^]
<i>Lu 2023</i>	AKA w monoterapii stosowany 2 razy dziennie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA [^]
<i>Roeker 2023</i>	AKA w monoterapii, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA [^]

[#] przedstawiono informacje na temat interwencji stosowanych w ocenianych badaniach, które były istotne dla niniejszej analizy, w każdym z badań w odrębnej kohorcie uwzględniano pacjentów leczonych ibrutynibem, która nie była istotna dla niniejszej analizy i nie ekstrahowano dla niej danych ani wyników;

[^] zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie FDA od listopada 2019 roku akalabrutynib w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

7.4 Skuteczność praktyczna

W każdym z analizowanych badań przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia akalabrutynibem stosowanym w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyniki dla całych kohort pacjentów leczonych AKA, jeżeli do badania włączano wyłącznie chorych z wcześniej nieleczoną CLL (badanie *Jacobs 2024*: N = 373, badanie *Lu 2023*:

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

N = 140) lub dla odpowiednich podgrup, istotnych dla niniejszej analizy, jeśli do badania kwalifikowano chorych stosujących leczenie dowolnej linii (badanie *Roeker 2023*: podgrupa pacjentów stosujących AKA jako leczenie pierwszej linii [N = 67], wyróżniona w obrębie całej kohorty pacjentów stosujących AKA w dowolnej linii leczenia [N = 353]). W wymienionych badaniach analizowano następujące punkty końcowe: czas do kolejnego leczenia (TTNT, z ang. *Time to Next Treatment*), czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD, z ang. *Time to Next Therapy or Death*), czas do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*), a w ramach analizy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (*adherence*) oceniano odsetek dni z dostępem do leku (PDC, z ang. *Proportion of Days Covered*) oraz wskaźnik posiadanych leków (MPR, z ang. *Medication Possession Ratio*).

W poniższej tabeli zebrano definicje punktów końcowych ocenianych w analizowanych badaniach, pozwalających na ocenę skuteczności AKA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 66. Definicje ocenianych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Definicja
Jacobs 2024	
Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT, z ang. <i>Time to Next Treatment</i>)	czas od rozpoczęcia leczenia AKA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub dołączenia kolejnego leku do AKA ¹
Lu 2023	
Odsetek dni z dostępem do leku, PDC (z ang. <i>Proportion of Days Covered</i>)	liczba niezachodzących dni objętych dostępem do leku w stosunku do całkowitej liczby dni w analizowanym okresie ²
Wskaźnik posiadanych leków, MPR (z ang. <i>Medication Possession Ratio</i>)	całkowita liczba dni, na które pacjent był zaopatrzony w leki podzielona przez liczbę dni w analizowanym okresie ² (Jako górną granicę dla MPR przyjęto 100%, aby uwzględnić możliwość gromadzenia leków przez pacjenta.)
Roeker 2023	
Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD, z ang. <i>Time to Next Therapy or Death</i>) ^b	czas od rozpoczęcia leczenia AKA do rozpoczęcia kolejnej linii terapii lub zgonu.
Czas do zakończenia leczenia (TTD, z ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)	czas od rozpoczęcia leczenia AKA do jego zakończenia (jako potwierdzenie zakończenia leczenia przyjmowano rozpoczęcie kolejnej linii terapii (udokumentowane w ustrukturyzowanej dokumentacji) lub długi (tj. >120-dniowy) okres aktywności klinicznej ³ następujący po przyjęciu ostatniej dawki AKA, w którym nie odnotowano stosowania ocenianego leczenia (pozwalało to na potwierdzenie dalszej obserwacji pacjentów, przy braku przyjmowania kolejnych dawek leku oraz bez zgonu pacjenta.)

- 1 jako wystąpienie punktu końcowego (tj. rozpoczęcie kolejnego leczenia) nie traktowano przejścia z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib) ani dołączenia wenetoklaksu lub przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA;
- 2 obserwację prowadzono od momentu rozpoczęcia terapii AKA do czasu rozpoczęcia leczenia drugiej linii, zgonu pacjenta lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu (30 listopada 2022). Dodatkowo ucinano obserwację chorych, którzy przeszli z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib) lub dołączyli wenetoklaks lub przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA;

- 3 aktywność kliniczna obejmowała następujące zdarzenia: wizyta w ośrodku medycznym, rozpoczęcie dowolnej linii leczenia, wykonanie badań laboratoryjnych, ocena parametrów życiowych, przeprowadzenie oceny stanu sprawności wg ECOG, diagnoza choroby współistniejącej.

7.4.1 Czas do kolejnego leczenia (TTNT)

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT, z ang. *Time to Next Treatment*) stanowiący punkt końcowy oceniany w badaniu *Jacobs 2024*, definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii AKA do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub dołączenia kolejnego leku do akalabrutynibu. W przypadku pacjentów, u których nie odnotowano ocenianego zdarzenia, obserwację ucinano w momencie zgonu pacjenta lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu (30 kwietnia 2022). Autorzy badania zwrócili uwagę, że TTNT to istotny klinicznie, szeroko stosowany w badaniach obserwacyjnych punkt końcowy pozwalający na zastępczą ocenę progresji choroby w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z uwagi na ograniczoną dostępność danych, bezpośrednia ocena czasu do progresji choroby [PFS] analizowana typowo w kontrolowanych badaniach klinicznych, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej często nie jest możliwa). Dodatkowo, autorzy badania zwrócili uwagę na znaczenie TTNT w ocenie efektów terapeutycznych leków stosowanych w leczeniu indolentnych chłoniaków i białaczek, w przypadku których po wystąpieniu progresji choroby, pacjent może pozostawać bezobjawowy przez długi okres czasu, a szczególne znaczenie, wpływające na dalsze postępowanie, ma dopiero wystąpienie objawowej progresji choroby, wymagającej włączenia leczenia. W wykorzystanej w badaniu bazie danych nie były dostępne informacje na temat przyczyny rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, aby zapewnić jak największe prawdopodobieństwo, że powodem rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, była progresja choroby, autorzy badania ucinali obserwację pacjentów, którzy przeszli z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib), nie traktując takiego zdarzenia jako wystąpienia punktu końcowego (tj. rozpoczęcia kolejnej linii leczenia). Zakładano, że taka zamiana jest raczej wyrazem nietolerancji stosowanego leczenia a nie progresji choroby. Dodatkowo, ucinano obserwację chorych, którzy dołączyli wenetoklaks lub przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA. Przyjęto, że nie musi to być wynikiem jawnej progresji choroby, a może odzwierciedlać stosowanie leczenia skojarzonego AKA + wenetoklaks lub AKA + przeciwciało anti-CD20 w pierwszej linii leczenia CLL, z opóźnionym w czasie rozpoczęciem stosowania jednego z leków, co jest zgodne z obowiązującymi rekomendacjami, zalecającymi dołączenie przeciwciała anti-CD20 po 1-2 cyklach leczenia AKA lub wenetoklaksu po 3-4 cyklach AKA. Dołączenie jednego z wymienionych leków do AKA następujące po upływie co najmniej 180 dni od rozpoczęcia leczenia traktowano jako wystąpienie punktu końcowego – rozpoczęcie kolejnej linii leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny czasu do kolejnego leczenia (TTNT) u pacjentów włączonych do badania *Jacobs 2024*.

Tabela 67. Czas do kolejnego leczenia (TTNT), badania obserwacyjne oceniające AKA.

Oceniany punkt końcowy		Jacobs 2024
		Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 373 ^{1, 2}
liczba pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia, n (%)		28 (7,5%)
TTNT	średnia (SD) [mes.]	6,2 (4,6) [N=28]
	mediana [mes.]	4,6 [N=28]
	3-mies. TTNT	97,1% [N=308 ³]
	6-mies. TTNT	95,0% [N=245 ³]
	9-mies. TTNT	93,3% [N=204 ³]
	12-mies. TTNT	91,2% [N=158 ³]
	15-mies. TTNT	88,3% [N=107 ³]
	18-mies. TTNT	88,3% [N=86 ³]
	21-mies. TTNT	88,3% [N=52 ³]
	24-mies. TTNT	88,3% [N=27 ³]

1 dla okresu obserwacji: średnia: 12,5 mies., mediana: 11,9 mies. (zakres: 1,0-29,1).

2 ucięto obserwacji 16 chorych (4,3%) z powodu dołączenia przeciwciała anti-CD20 do AKA w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia oraz 8 chorych (2,1%) z powodu dołączenia wenetoklaksu w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia;

3 liczba narażonych pacjentów w danym punkcie czasowym, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

W analizowanym okresie obserwacji (mediana: 11,9 mies.) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego odnotowano u 7,5% pacjentów (n = 28), lekiem najczęściej stosowanym przez pacjentów w drugiej linii leczenia CLL był wenetoklaks. Wśród 28 chorych rozpoczynających kolejną terapię CLL, mediana TTNT była równa 4,6 mies. (średnia: 6,2 mies.). Z kolei, w analizie uwzględniającej wszystkich ocenianych pacjentów (n = 373), przeprowadzonej przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, mediana TTNT nie osiągnięto. Wg przeprowadzonych oszacowań prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. bez rozpoczęcia kolejnej linii leczenia) po 3 miesiącach było równe 97,1% i utrzymywało się na wysokim poziomie również dla dłuższych okresów obserwacji; po 12 miesiącach wynosiło 91,2%, a po 24 miesiącach – 88,3%.

Autorzy badania przeprowadzili również analizę TTNT z podziałem na leki stosowane w kolejnej linii leczenia, której wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 68. Czas do kolejnego leczenia (TTNT), z podziałem na leki stosowane w kolejnej linii leczenia, badania obserwacyjne oceniające AKA.

Oceniany punkt końcowy		Jacobs 2024	
		Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 373	
Wenetoklaks	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	14 (50,0%)
		średnia (SD) [mies,]	4,8 (4,4)
		mediana [mies,]	2,8
Obinutuzumab	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	3 (10,7%)
		średnia (SD) [mies,]	4,6 (3,9)
		mediana [mies,]	3,4
Rytuksymab	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
		średnia (SD) [mies,]	-
		mediana [mies,]	-
Chlorambucyl	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)
		średnia (SD) [mies,]	1,0
		mediana [mies,]	1,0
Lenalidomid	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
		średnia (SD) [mies,]	-
		mediana [mies,]	-
Bendamustyna + rytuksymab	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
		średnia (SD) [mies,]	-
		mediana [mies,]	-
Wenetoklaks + obinutuzumab	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	3 (10,7%)
		średnia (SD) [mies,]	8,7 (3,6)
		mediana [mies,]	8,9
Wenetoklaks + idelalazyb	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
		średnia (SD) [mies,]	-
		mediana [mies,]	-
Wenetoklaks + chlorambucyl + rytuksymab	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)
		średnia (SD) [mies,]	3,3
		mediana [mies,]	3,3
BTKi + wenetoklaks	TTNT	liczba zdarzeń, n (%)	5 (17,9%)
		średnia (SD) [mies,]	9,5 (3,3)
		mediana [mies,]	8,6
BTKi + obinutuzumab		liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Oceniany punkt końcowy		Jacobs 2024	
		Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 373	
	TTNT	średnia (SD) [mies,]	14,5
		mediana [mies,]	14,5
	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)	
BTKi + lenalidomid	TTNT	średnia (SD) [mies,]	-
		mediana [mies,]	-

Wśród pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego, najczęściej obserwowano stosowanie wenetoklaksu (n = 14, 50,0%), mediana TTNT dla tych chorych była równa 2,8 mies. Ponadto, u 3 pacjentów (10,7%) odnotowano stosowanie obinutuzumabu w monoterapii jako kolejnej linii leczenia CLL, u 5 pacjentów (17,9%) – BTKi w skojarzeniu z wenetoklaksem i u 5 (10,7%), – wenetoklaksu + obinutuzumabu. W analizowanym okresie obserwacji, pojedynczy pacjenci rozpoczęli stosowanie chlorambucylu, wenetoklaksu + chlorambucylu + rytuksymabu lub BTKi + obinutuzumabu. U żadnego chorego nie odnotowano terapii rytuksymabem, lenalidomidem, bendmustyną + rytuksymabem, wenetoklaksem + idelalizybem, BTKi + lenalidomidem stosowanych w kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego.

7.4.2 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Ocena czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*) była głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *Roeker 2023*. TTD definiowano jako czas od rozpoczęcie leczenia do jego zakończenia, autorzy badania jako potwierdzenie zakończenia leczenia przyjmowali rozpoczęcie kolejnej linii terapii (udokumentowane w ustrukturyzowanej dokumentacji) lub długi (tj. > 120 dniowy) okres aktywności klinicznej następujący po przyjęciu ostatniej dawki AKA, w którym nie odnotowano stosowania ocenianego leczenia (pozwalało to na potwierdzenie dalszej obserwacji pacjentów, przy braku przyjmowania kolejnych dawek leku oraz bez zgonu pacjenta). W przypadku pacjentów, u których analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia zdarzenia (zakończenie leczenia), obserwację ucinano w momencie ostatniej udokumentowanej aktywności klinicznej (obejmującej następujące zdarzenia, odnotowane w dokumentacji: wizyta w ośrodku medycznym, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, badania laboratoryjne, ocena parametrów życiowych, ocena stanu sprawności wg ECOG, postawienie diagnozy choroby współistniejącej).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy TTD przeprowadzonej w podgrupie istotnej dla niniejszej analizy (pacjenci, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia CLL, N = 67), wyróżnionej w obrębie całej kohorty pacjentów stosujących AKA w dowolnej linii leczenia CLL, włączonych do badania *Roeker 2023*.

Tabela 69. Czas do zakończenia leczenia (TTD), badania obserwacyjne oceniające AKA.

Oceniany punkt końcowy	Roeker 2023	
	Kohorta pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii, N = 67 [^]	
Liczba zdarzeń, n (%)	9 (13,4%) [#]	
Liczba zdarzeń w ciągu 3 mies., n (%)	6 (9,0%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 6 mies., n (%)	9 (13,4%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 12 mies., n (%)	9 (13,4%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 18 mies., n (%)	9 (13,4%)	
TTD	mediana (95% CI%) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	średnia (95% CI%) [mies.]	15,1 (13,6, 16,6)

[^] mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia była równa 6,6 mies., średnia: 6,8 mies. (zakres: 0,2-17,5);

[#] autorzy badania ekstrahowali dodatkowe dane dotyczące przyczyn zakończenia leczenia z nieustrukturyzowanej dokumentacji dla podgrupy pacjentów (n=212) z całej kohorty leczonej AKA w dowolnej linii leczenia (n=353), wśród tych pacjentów 54 chorych (25%) zakończyło leczenie, a najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była toksyczność terapii (najczęściej cytopenie), a do innych przyczyn zakończenia leczenia należały: progresja choroby, stany medyczne niezwiązane z chorobą podstawową, niewystarczająca odpowiedź na leczenie, zaplanowana zmiana schematu terapii, objawy choroby nowotworowej niezwiązane z leczeniem i inne; autorzy badania nie podali danych dotyczących przyczyn zakończenia leczenia wyłączenia dla pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia.

W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.) 13,4% pacjentów (n = 9) z analizowanej podgrupy zakończyło leczenie akalabrutynibem, mediana czasu do zakończenia leczenia (TTD) nie została osiągnięta. Nie podano informacji na temat przyczyn zakończenia leczenia wśród analizowanych pacjentów (w całej kohorcie pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii leczenia [N = 353], obejmującej analizowaną podgrupę [N = 67, 19%], najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia była toksyczność terapii).

7.4.3 Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD)

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD, z ang. *Time to Next Therapy or Death*) był jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *Roeker 2023*. TTNTD definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia AKA do rozpoczęcia kolejnej linii terapii lub zgonu. Obserwację pacjentów, u których nie wystąpiło oceniane zdarzenie ucinano dla daty ostatniej udokumentowanej aktywności klinicznej (obejmującej następujące zdarzenia, odnotowane w dokumentacji: wizyta w ośrodku medycznym,

rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, badania laboratoryjne, ocena parametrów życiowych, ocena stanu sprawności wg ECOG, postawienie diagnozy choroby współistniejącej).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny czasu do kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD) przeprowadzonej wśród pacjentów włączonych do badania *Roeker 2023*, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia CLL.

Tabela 70. Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD), badania obserwacyjne oceniające AKA.

Oceniany punkt końcowy	Roeker 2023	
	Kohorta pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii, N = 67 [^]	
Liczba zdarzeń, n (%)	9 (13,4%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 3 mies., n (%)	6 (9,0%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 6 mies., n (%)	9 (13,4%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 12 mies., n (%)	9 (13,4%)	
Liczba zdarzeń w ciągu 18 mies., n (%)	9 (13,4%)	
TTNTD	mediana (95% CI%) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	średnia (95% CI%) [mies.]	15,1 (13,6, 16,6)

[^] mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia była równa 6,6 mies., średnia: 6,8 mies. (zakres: 0,2-17,5);

W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.), wśród ocenianych pacjentów (N = 67) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon odnotowano u 9 chorych (13,4%). W przeprowadzonej analizie mediana TTNTD nie została osiągnięta (średnia TTNTD była równa 15,1 mies.).

7.4.4 Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*adherence*)

W badaniu *Lu 2023* oceniano przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*adherence*) przez pacjentów stosujących akalabrutynib w pierwszej linii leczenia CLL. Do analizowanych punktów końcowych należały: odsetek dni z dostępem do leku, PDC (z ang. *Proportion of Days Covered*) oraz wskaźnik posiadanych leków, MPR (z ang. *Medication Possession Ratio*). PDC definiowano jako liczbę niezachodzących dni objętych dostępem do leku w stosunku do całkowitej liczby dni w analizowanym okresie. Z kolei, MPR obliczano jako całkowitą liczbę dni, na które pacjent był zaopatrzony w leki podzieloną przez liczbę dni w analizowanym okresie. Jako górną granicę dla MPR przyjęto 100%, biorąc pod uwagę możliwość gromadzenia leków przez pacjenta. Zarówno PDC, jak i MPR są zwalidowanymi parametrami oceniającymi przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, wykorzystywanymi w analizach prowadzonych na podstawie rejestrów danych medycznych. Dodatkowo *Pharmacy Quality Alliance* rekomenduje

stosowanie wskaźnika PDC jako parametru oceny *adherence*, szczególnie w przypadku leczenia długoterminowego, stosowanego w terapii chorób przewlekłych. Obserwację pacjentów pod kątem występowania ocenianych punktów końcowych prowadzono od momentu rozpoczęcia terapii AKA do czasu rozpoczęcia leczenia drugiej linii, zgonu pacjenta lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu (30 listopada 2022). Dodatkowo autorzy ucinali obserwację chorych, którzy przeszli z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib) lub dołączyli wenetoklaks lub przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA. Miało to zapewnić przeprowadzenie analiz wyłączenie w trakcie monoterapii AKA stosowanym w pierwszej linii leczenia CLL.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*) przeprowadzonej wśród pacjentów stosujących AKA w badaniu *Lu 2023*.

Tabela 71. Ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*), badania obserwacyjne oceniające AKA.

Oceniany punkt końcowy	Lu 2023		
	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140		
	N	Średnia (SD)	Mediana
Czas leczenia [mies.]		20,7 (10,1)	21,1
PDC	140	0,62 (0,36)	0,66
MPR		0,65 (0,37)	0,78
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥3 miesiące¹			
PDC	139	0,87 (0,26)	1,00
MPR		0,87 (0,26)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥6 miesięcy²			
PDC	121	0,77 (0,32)	1,00
MPR		0,78 (0,32)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥9 miesięcy³			
PDC	118	0,73 (0,35)	0,94
MPR		0,75 (0,35)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥12 miesięcy⁴			
PDC	111	0,70 (0,36)	0,89
MPR		0,73 (0,36)	0,99

1 analiza obejmująca pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

2 analiza obejmująca pierwsze 6 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

3 analiza obejmująca pierwsze 9 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

4 analiza obejmująca pierwsze 12 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres.

W analizowanej kohorcie średni czas leczenia akalabrutynibem był równy 20,7 mies. (mediana: 21,2 mies.). Wśród ocenianych pacjentów średni odsetek dni z dostępem do leku w całym analizowanym okresie był równy 0,62. Z kolei, wskaźnik posiadanych leków (MPR) wynosił 0,65. W analizie uwzględniającej pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących AKA przez cały ten okres (n = 139), wskaźniki PDC i MPR były równe odpowiednio 0,87 oraz 0,87, a w analogicznej ocenie przeprowadzonej wśród chorych stosujących leczenie przez ≥ 12 miesięcy wskaźniki PDC i MPR były równe odpowiednio 0,70 oraz 0,73.

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące odsetków pacjentów, u których analizowane wskaźniki (PDC, MPR) przekraczały zakładane progi odcięcia.

Tabela 72. Odsetki pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych, badania obserwacyjne oceniające AKA.

Punkt końcowy	Lu 2023	
	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140	
	N	n (%)
PDC		
PDC $\geq 50\%$		89 (63,6%)
PDC $\geq 60\%$		73 (52,1%)
PDC $\geq 70\%$	140	65 (46,4%)
PDC $\geq 80\%$		58 (41,4%)
PDC $\geq 90\%$		54 (38,6%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 3 miesiące¹		
PDC $\geq 50\%$		106 (82,2%)
PDC $\geq 60\%$		106 (82,2%)
PDC $\geq 70\%$	139	102 (79,1%)
PDC $\geq 80\%$		102 (79,1%)
PDC $\geq 90\%$		101 (78,3%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 6 miesięcy²		
PDC $\geq 50\%$		98 (81,0%)
PDC $\geq 60\%$		91 (75,2%)
PDC $\geq 70\%$	121	78 (64,5%)
PDC $\geq 80\%$		77 (63,6%)
PDC $\geq 90\%$		75 (62,0%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 9 miesięcy³		
PDC $\geq 50\%$	118	82 (69,5%)

Punkt końcowy	Lu 2023	
	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140	
	N	n (%)
PDC \geq 60%		81 (68,6%)
PDC \geq 70%		78 (66,1%)
PDC \geq 80%		70 (59,3%)
PDC \geq 90%		62 (52,5%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq12 miesięcy⁴		
PDC \geq 50%		78 (70,3%)
PDC \geq 60%		74 (66,7%)
PDC \geq 70%	111	71 (64,0%)
PDC \geq 80%		68 (61,3%)
PDC \geq 90%		55 (49,5%)
MPR		
MPR \geq 50%		92 (65,7%)
MPR \geq 60%		83 (59,3%)
MPR \geq 70%	140	73 (52,1%)
MPR \geq 80%		66 (47,1%)
MPR \geq 90%		60 (42,9%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq3 miesiące¹		
MPR \geq 50%		106 (82,2%)
MPR \geq 60%		106 (82,2%)
MPR \geq 70%	139	102 (79,1%)
MPR \geq 80%		102 (79,1%)
MPR \geq 90%		101 (78,3%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq6 miesięcy²		
MPR \geq 50%		98 (81,0%)
MPR \geq 60%		92 (76,0%)
MPR \geq 70%	121	82 (67,8%)
MPR \geq 80%		81 (66,9%)
MPR \geq 90%		76 (62,8%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq9 miesięcy³		
MPR \geq 50%		85 (72,0%)
MPR \geq 60%		83 (70,3%)
MPR \geq 70%	118	81 (68,6%)
MPR \geq 80%		76 (64,4%)

Punkt końcowy	Lu 2023	
	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140	
	N	n (%)
MPR \geq 90%		69 (58,5%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq12 miesięcy⁴		
MPR \geq 50%		80 (72,1%)
MPR \geq 60%		77 (69,4%)
MPR \geq 70%	111	73 (65,8%)
MPR \geq 80%		72 (64,9%)
MPR \geq 90%		67 (60,4%)

1 analiza obejmująca pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

2 analiza obejmująca pierwsze 6 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

3 analiza obejmująca pierwsze 9 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

4 analiza obejmująca pierwsze 12 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres.

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, progiem odcięcia wystarczającym do zakwalifikowania pacjenta jako przestrzegającego zaleceń terapeutycznych (*adherent*), przyjętym dla obu analizowanych parametrów było \geq 80%. W analizie uwzględniającej wszystkich pacjentów leczonych AKA (n = 140) zakładany próg osiągnięto u 41,4% chorych w przypadku analizy PDC oraz u 47,1% chorych w ocenie MPR. W analizie PDC uwzględniającej wyłącznie pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres (N = 139), wskaźnik PDC \geq 80% odnotowano u 79,1%, w analogicznych analizach przeprowadzonych dla chorych leczonych przez \geq 6 miesięcy (n = 121) oraz \geq 12 miesięcy (n = 111), wskaźniki PDC były równe odpowiednio: 63,6% oraz 61,3%. Dodatkowo, u 63,6% chorych odnotowano odsetek dni z dostępem do leku wynoszący \geq 50%, u 52,1% – \geq 60%, a u 46,4% – \geq 70%. W analizie przeprowadzonej wśród pacjentów leczonych przez \geq 3 miesiące (obejmującej pierwsze 3 miesiące leczenia) odsetki pacjentów z PDC wynoszącym \geq 50%, \geq 60% oraz \geq 70% były równe odpowiednio: 82,2%, 82,2% oraz 79,1%, a w analogicznych analizach uwzględniających chorych leczonych przez \geq 6 miesięcy oraz \geq 12 miesięcy, było to odpowiednio: 81,0%, 75,2% i 64,5% oraz 70,3%, 66,7% i 64,0%. W odpowiadających im analizach, w których *adherence* pacjentów oceniano z wykorzystaniem wskaźnika posiadanych leków (MPR) uzyskano zbliżone wyniki.

8 Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

8.1 Metodyka analizy

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z VEN+OBI. W wyniku wyszukiwania badań klinicznych zidentyfikowano analizę MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*, opisaną w publikacji *Dauids 2021* oraz doniesieniu konferencyjnym *Dauids 2021a*), w której porównano akalabrutynib ze schematami opartymi na ibrutynibie oraz wenetoklaksie w leczeniu I linii pacjentów z CLL. Porównanie wykonano dopasowując populację badania *ELEVATE-TN* do poszczególnych populacji prezentowanych w badaniach odnalezionych dla komparatorów, w tym do badania *CLL14*, oceniającego skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania interwencji AKA oraz WEN+OBI, przeprowadzone przez autorów analizy MAIC na podstawie badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*. W wariantcie analizy opisanym w publikacji *Dauids 2021* wykorzystano dane z podstawowych okresów obserwacji obu badań (tzn. w momencie przeprowadzenia głównych analiz) – o medianie okresu obserwacji około 28 miesięcy w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 29 miesięcy w badaniu *CLL14*, natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Dauids 2021a* analizę wykonano w oparciu o dane z dłuższego okresu obserwacji: mediana około 47 miesięcy w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 40 miesięcy w badaniu *CLL14*.

W analizie wykorzystywano indywidualne dane pacjentów uczestniczących w badaniu *ELEVATE-TN*, dopasowując kohortę tego badania w sposób pozwalający uzyskać zbliżone wartości wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów do tych raportowanych w publikacjach odnośnie badania *CLL14*. Charakterystyki wyjściowe uwzględniane w analizie zostały wyselekcjonowane na podstawie wstępnego oszacowania możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi, i ostatecznie w analizie uwzględniano następujące charakterystyki: wiek, płeć, rozległą chorobę (zmiany ≥ 5 cm), obecność delecji del(17p) lub del(11p), mutacje genu TP53, stopień sprawności wg ECOG, wyjściową zawartość beta-2 mikroglobulin ($>3,5$ mg/l), stopień zaawansowania nowotworu według wskaźników Rai lub Bineta, złożony kariotyp, status mutacji IGHV, klirens kreatyniny, oraz wynik oceny skali CIRS (z ang. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*). W przypadku brakujących danych odnośnie danej charakterystyki, pacjenci nie byli uwzględniani w dopasowaniu. W ramach porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem autorzy nie przedstawili dopasowania względem rozległej choroby, złożonego kariotypu oraz wyniku skali CIRS (nie przedstawiono powodu,

dla którego tych charakterystyk nie uwzględniono w dopasowaniu). Wartości charakterystyk wyjściowych przed i po dopasowaniu dla pacjentów otrzymujących AKA, oraz wartości obserwowane w badaniu WEN+OBI podsumowano w tabeli poniżej. Wartości te przedstawiono jedynie dla wariantu prowadzonego we wcześniejszym okresie obserwacji (*Dauids 2021*) – w doniesieniu konferencyjnym *Dauids 2021a* szczegółowych wartości dla prowadzonego dopasowania charakterystyk wyjściowych pacjentów nie przedstawiono.

Tabela 73. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów przed i po dopasowaniu kohort w analizie MAIC (*Dauids 2021*).

Charakterystyka wyjściowa	AKA (N = 96 [^])	AKA po dopasowaniu (ESS = 51)	WEN+OBI (N = 216)
Osoby \geq 75 lat, n (%)	28 (29,2%)	17 (33%)	71 (33,0%)
Płeć męska, n (%)	56 (58,3%)	34 (67,6%)	146 (67,6%)
Stopień zaawansowania wg skali Bineta: B, n (%)	42 (43,8%)	18 (35,6%)	77 (35,6%)
Stopień zaawansowania wg skali Bineta: C, n (%)	42 (43,8%)	22 (43,1%)	93 (43,1%)
Status mutacji: del(11q), n (%)	19 (19,8%)	9 (18%)	39 (18,0%)
Status mutacji: zmutowany gen TP53, n (%)	8 (8,3%)	6 (11,1%)	24 (11,1%)
Status mutacji: del(17p), n (%)	8 (8,3%)	4 (8,5%)	18 (8,5%)
ECOG 0, n (%)	42 (43,8%)	21 (41,2%)	89 (41,2%)
ECOG 1, n (%)	42 (43,8%)	23 (45,8%)	99 (45,8%)
Status mutacji: niezmutowane IGHV, n (%)	70 (72,9%)	31 (60,5%)	131 (60,5%)
CrCl <70 ml/min	63 (65,6%)	30 (59,5%)	129 (59,5%)
Beta-2 mikroglobuliny >3,5 mg/l, n (%)	80 (83,3%)	30 (59,4%)	128 (59,4%)

[^] liczba pacjentów w grupie AKA przed dopasowaniem nie odzwierciedla całkowitej liczby pacjentów z grupy AKA badania *ELEVATE-TN*, gdyż dla niektórych pacjentów brak było informacji odnośnie danej charakterystyki wyjściowej i nie byli uwzględniani w dopasowaniu. ESS – wypadkowa wielkość próbki po dopasowaniu (ang. *Estimated Sample Size*).

Po ustaleniu wag pozwalających na dopasowanie charakterystyk wyjściowych ocenianych populacji, zostały one wykorzystane w procesie obliczenia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu (ocena PFS), ryzyku zgonu (ocena OS – jedynie w doniesieniu *Dauids 2021a*) oraz ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (ocena bezpieczeństwa – ograniczono ocenę do wybranych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu nasilenia 3 lub 4, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych [SAEs]). Punkty końcowe typu czas do zdarzenia (PFS, OS) oceniano przy pomocy modelu regresji Cox'a, natomiast ocenę bezpieczeństwa prowadzono wyznaczając różnice w częstości zdarzeń (*Dauids 2021*) lub ilorazy szans w modelu regresji logistycznej (*Dauids 2021a*). Wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podsumowano w rozdziałach poniżej.

8.2 Skuteczność kliniczna

W ramach oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, autorzy analizy MAIC przedstawionej w publikacji *Davids 2021* ocenili przeżycie wolne od progresji choroby, wykorzystując dane z okresu obserwacji o medianie około 28 i 29 miesięcy, odpowiednio w badaniach *ELVATE-TN* oraz *CLL14* , natomiast w analizie przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym *Davids 2021a* wykonano analizę w dłuższym okresie obserwacji z obu badań (mediany około 47 vs 40 miesięcy) i oceniono zarówno przeżycie wolne od progresji choroby, jak i przeżycie całkowite. Uzyskane wyniki obu analiz podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania AKA vs WEN+OBI, analiza MAIC (*Davids 2021, Davids 2021a*).

Punkt końcowy	Wariant analizy	AKA vs WEN+OBI, HR (95% CI)
PFS	Okres obserwacji: mediana 28 miesięcy (<i> ELVATE-TN </i>) vs 29 miesięcy (<i> CLL14 </i>) (<i> Davids 2021 </i>), ESS = 51 vs N = 216	1,24 (0,57; 2,70), p = 0,59
PFS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy (<i> ELVATE-TN </i>) vs 40 miesięcy (<i> CLL14 </i>) (<i> Davids 2021a </i>), ESS = 51 vs N = 216	0,96 (0,56; 1,65), p = 0,883
OS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy (<i> ELVATE-TN </i>) vs 40 miesięcy (<i> CLL14 </i>) (<i> Davids 2021a </i>), ESS = 51 vs N = 216	0,99 (0,51; 1,91), p = 0,974

Zarówno w krótszym, jak i w dłuższym okresie obserwacji, analizy MAIC wskazywały na podobne ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie wśród pacjentów otrzymujących testowane interwencje (AKA vs WEN+OBI): HR = 1,24 (95% CI: 0,57; 2,70), p = 0,59 w analizie z krótszym okresem obserwacji oraz HR = 0,96 (95% CI: 0,56; 1,65), p = 0,883 w analizie z dłuższym okresem obserwacji. Podobnie, nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów, w dłuższym okresie obserwacji obu badań: HR = 0,99 (95% CI: 0,51; 1,91), p = 0,974.

8.3 Bezpieczeństwo

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem przedstawiono w analizie MAIC opisanej w publikacji *Davids 2021* , w której wykorzystano dane z okresu obserwacji o medianie około 28 miesięcy dla badania *ELVATE-TN* oraz 29 miesięcy dla badania *CLL14* . Z kolei, w doniesieniu konferencyjnym *Davids 2021a* , gdzie prezentowano wyniki analiz wykorzystujące dane z dłuższych okresów obserwacji (odpowiednio 47 oraz 40 miesięcy), ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie opisowo, bez szczegółowych danych liczbowych. Wyniki szczegółowej analizy MAIC przedstawione w publikacji *Davids 2021* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania AKA vs WEN+OBI, analiza MAIC (Davids 2021).

Zdarzenia niepożądane	AKA (ESS = 51), % zdarzeń	WEN+OBI (N = 216), % zdarzeń	Różnica częstości (95% CI) [p.p.]
SAEs	39,6%	49,1%	-9,5 (-21,1; 2,1), p = 0,11
AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4	55,1%	78,8%	-23,7 (-34,4;-13,0), p < 0,001
Gorączka neutropeniczna w stopniu nasilenia 3 lub 4	1,9%	5,2%	-3,3 (-7,7; 1,0), p = 0,13
Reakcje związane z infuzją w stopniu nasilenia 3 lub 4	0,0%	9,0%	-9,0 (-12,8;-5,2), p < 0,001
Leukopenia w stopniu nasilenia 3 lub 4	11,0%	2,4%	8,6 (1,8; 15,5), p < 0,05
Niedokrwistość w stopniu nasilenia 3 lub 4	4,0%	8,0%	-4,0 (-9,0; 1,1), p = 0,12
Neutropenia w stopniu nasilenia 3 lub 4	11,0%	52,8%	-41,8 (-51,1;-32,4), p < 0,001
Biegunka w stopniu nasilenia 3 lub 4	0,0%	4,2%	-4,2 (-6,9;-1,5), p < 0,01
Trombocytopenia w stopniu nasilenia 3 lub 4	2,6%	13,7%	-11,1 (-16,4;-5,7), p < 0,001
Zapalenie płuc w stopniu nasilenia 3 lub 4	2,0%	4,2%	-2,2 (-5,6; 1,3), p = 0,22
Zakażenia w stopniu nasilenia 3 lub 4	9,3%	17,5%	-8,2 (-15,5;-1,0), p < 0,05

W analizie oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianymi grupami: RD = -9,5 (95% CI: -21,1; 2,1) punktów procentowych, p = 0,11, ale w przypadku AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4, częstość ich występowania była istotnie mniejsza wśród pacjentów otrzymujących akalabrutynib: RD = -23,7 (95% CI: -34,4; -13,0), p < 0,001. W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4, w większości przypadków obserwowano istotnie mniejszą częstość ich występowania w grupie akalabrutynibu, w porównaniu do grupy WEN+OBI – wyjątek stanowiły zdarzenia pojawienia się gorączki neutropenicznej, niedokrwistości, oraz zapalenia płuc, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (choć kierunek efektu wskazywał na mniejszą częstość zdarzeń po stronie akalabrutynibu).

W doniesieniu konferencyjnym *Davids 2021a*, prezentującym wyniki analizy MAIC dla porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem z dłuższego okresu obserwacji podano, że w porównaniu z WEN+OBI terapia akalabrutynibem skutkowała istotnym zmniejszeniem częstości występowania gorączki neutropenicznej, leukopenii, neutropenia, trombocytopenii, nieczerniakowego złośliwego nowotworu skóry oraz innych wtórnych nowotworów.

9 Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie Buchera

9.1 Opis metodyki włączonych badań

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z VEN+OBI do oceny włączono opisaną powyżej analizę MAIC, dodatkowo wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera. W celu porównania pośredniego akalabrutynibu stosowanego w monoterapii (AKA) z wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI), wykorzystano dane z dwóch randomizowanych badań klinicznych: *ELEVATE-TN* (dane po stronie akalabrutynibu) oraz *CLL14* (dane po stronie wenetoklaksu). Badania te uwzględniały wspólny komparator, którym w tym przypadku było skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (OBI+CHB). Po stronie badania *ELEVATE-TN* wykorzystano dane przedstawione w głównej publikacji dla tego badania (*Sharman 2020*), a także dane z dodatkowych publikacji i doniesień prezentujących wyniki w późniejszych okresach obserwacji (publikacja *Sharman 2022*, doniesienia *Sharman 2022a*, *Sharman 2023a*). Podobnie, w przypadku badania *CLL14*, wykorzystano informacje przedstawione w głównej publikacji (*Fischer 2019*), oraz dane z późniejszych okresów obserwacji przedstawione w dodatkowych publikacjach i doniesieniach konferencyjnych (publikacje *Al-Sawaf 2020*, *Al-Sawaf 2021*, *Al-Sawaf 2023*, doniesienie *Al-Sawaf 2023a*).

Szczegóły metodyki obu badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Porównanie metodyki badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ELEVATE-TN</i>	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 28,3 miesięcy (główna analiza)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 ▪ OBI+CHB: 177 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność: ITT ▪ bezpieczeństwo: choroby otrzymanię ≥1 dawki leku 	142 (w 18 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce)	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CLL14</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 28,1 miesiący (główna analiza)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 216 ▪ OBI+CHB: 216 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność: ITT ▪ bezpieczeństwo: choroby otrzymujący ≥ 1 dawki leku 	196 (21 krajów)	F. Hoffmann–La Roche, AbbVie

Oba uwzględnione badania kliniczne były próbami z randomizacją, w których założono hipotezę *superiority* – oceniano wyższość danej terapii nad ocenianym leczeniem kontrolnym, którym w obu przypadkach było skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem. Zarówno badanie *ELEVATE-TN*, jak i próba kliniczna *CLL14* były prowadzone bez zaślepienia, w wielu ośrodkach. W obu badaniach w trakcie założonych analiz interim odnotowano istotność wyniku przekraczającą założony próg warunkujący skuteczność, więc w obu przypadkach przeprowadzono główną ocenę w ramach tych analiz – mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych dla tych ocen była zbliżona w obu badaniach i wynosiła około 28 miesięcy. W obu badaniach szacowano wielkość grupy potrzebną do uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej do testowania założonych hipotez i w obu próbach uwzględniono odpowiednią liczbę pacjentów – ogółem, w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono 179 chorych w grupie akalabrutynibu oraz 177 w grupie OBI+CHB, natomiast w badaniu *CLL14* uwzględniono po 216 chorych w ocenianych grupach. W badaniu *ELEVATE-TN* obecna była również grupa leczona terapią skojarzoną akalabrutynibu z obinutuzumabem, ale z uwagi na fakt, że grupa ta nie stanowiła interwencji ocenianej w niniejszej analizie, nie była opisywana, a jej wyniki nie były prezentowane. W obu badaniach w prowadzonych analizach przyjęto podejście ITT – ocenie poddano wszystkich chorych poddanych randomizacji, natomiast analizę bezpieczeństwa (również w obu próbach) prowadzono wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Sponsorem badania *ELEVATE-TN* była firma Acerta Pharma (należąca do grupy AstraZeneca), natomiast próbę *CLL14* sponsorowała firma Roche.

Głównym punktem końcowym ocenianych badań było przeżycie wolne od progresji choroby, natomiast w ramach dodatkowych punktów końcowych oceniano przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, obecność minimalnej choroby resztkowej oraz jakość życia. W badaniach oceniano również bezpieczeństwo stosowanego leczenia. W porównaniu pośrednim uwzględniono najważniejsze punkty końcowe: PFS, OS, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), a także bezpieczeństwo – dyskusję odnośnie selekcji punktów końcowych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconemu zakresowi prowadzonych analiz, poniżej.

Do badania *ELEVATE-TN* wstępnie w wyniku skryningu zakwalifikowano 675 pacjentów, z czego 140 pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia – do randomizacji zakwalifikowano więc 535 pacjentów. Spośród nich 179 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem, 179 do grupy otrzymującej akalabrutynib w monoterapii, a 177 do grupy otrzymującej obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Z kolei, do badania *CLL14* zakwalifikowano wstępnie 514 pacjentów, przy czym na etapie skryningu 82 pacjentów wykluczono z badania, z czego 51 nie spełniło kryteriów kwalifikacyjnych, 14 wycofało zgodę na udział w badaniu, 11 miało błędną diagnozę, a 6 – nie miało wskazania do stosowanego leczenia. Do randomizacji zakwalifikowano więc 432 pacjentów, z czego 216 przydzielono do grupy otrzymującej wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem, a 216 do grupy otrzymującej chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem. Szczegóły odnośnie przepływu pacjentów w obu badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI (*ELEVATE-TN*, *CLL14*).

Etap badania/analizowana grupa	<i>ELEVATE-TN</i>	<i>CLL14</i>
Skryning	675	514
Pacjenci wykluczeni na etapie skryningu	140 (20,7%)	82 (16,0%)
Pacjenci poddani randomizacji (ITT)	535 [^] (79,3%)	432 (84,0%)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 ▪ OBI+CHB: 177 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 216 ▪ OBI+CHB: 216
Pacjenci nie otrzymujący przepisane go leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 1 (0,6%) ▪ OBI+CHB: 8 (4,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 4 (1,9%) ▪ OBI+CHB: 2 (0,9%)
Pacjenci otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku ocenianego w badaniu (populacja oceny bezpieczeństwa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 (100%^{^^}) ▪ OBI+CHB: 169 (95,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 212 (98,1%) ▪ OBI+CHB: 214 (99,1%)
Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 36 (20,1%) ▪ OBI+CHB: 32 (18,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 47 (21,8%) ▪ OBI+CHB: 54 (25,0%)

Etap badania/analizowana grupa	ELEVATE-TN	CLL14
Utrata chorych z obserwacji (lost to follow up)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 1 (0,6%) ▪ OBI+CHB: 1 (0,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 0 (0,0%) ▪ OBI+CHB: 0 (0,0%)

[^] w badaniu obecna była jeszcze grupa 179 pacjentów otrzymujących akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem, która nie była uwzględniana w niniejszej analizie;

^{^^} 178 pacjentów przydzielonych do grupy AKA + 1 pacjent przydzielony początkowo do grupy AKA+OBI, który ostatecznie otrzymał jedynie AKA.

W badaniu *ELEVATE-TN*, w grupie przydzielonej do leczenia akalabrutynibem tylko jeden pacjent nie otrzymał leczenia (z powodu wycofania zgody na udział w badaniu), natomiast w grupie przydzielonej do terapii kontrolnej obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem leczenia nie otrzymało 8 pacjentów (z powodu wycofania zgody u 5 chorych, zgonu 2 pacjentów oraz braku spełnienia kryteriów włączenia u 1 chorego). W badaniu tym populację ITT stanowiło więc 179 chorych w grupie akalabrutynibu vs 177 chorych w grupie kontrolnej, natomiast grupę oceny bezpieczeństwa odpowiednio 179 vs 169 chorych (jeden pacjent początkowo przypisany do grupy akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem nie otrzymał obinutuzumabu i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa akalabrutynibu). Z kolei, w badaniu *CLL14* wśród 216 chorych przydzielonych do grupy leczenia WEN+OBI, 4 nie otrzymało przepisanej terapii (3 miało pogorszenia stanu zdrowia uniemożliwiające udział w badaniu, natomiast jeden został wykluczony przez badaczy), z kolei w grupie kontrolnej zaplanowanego leczenia nie otrzymało 2/216 pacjentów (1 zmarł, 1 wycofał zgodę na udział) – w badaniu tym więc ostatecznie populację ITT stanowiło 216 vs 216 pacjentów otrzymujących odpowiednio schematy WEN+OBI oraz OBI+CHB, natomiast populację oceny bezpieczeństwa – odpowiednio 212 oraz 214 pacjentów.

W grupie akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w badaniu *ELEVATE-TN* leczenie przerwało 36 pacjentów: głównymi przyczynami były zdarzenia niepożądane (16 chorych), progresja choroby (7 pacjentów), decyzja badacza (5 chorych) oraz zgon (3 pacjentów). Z kolei w grupie kontrolnej leczenie przerwało 32 chorych: głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (25 chorych) oraz progresji choroby (3 pacjentów). W obu opisywanych grupach badania utracono z obserwacji po jednym pacjencie. Podobnie, w badaniu *CLL14* pacjenci kończyli leczenie (przynajmniej jednym ze stosowanych leków) głównie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. W grupie WEN+OBI tego badania leczenie przerwało 47 pacjentów, i najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były działania niepożądane (31 pacjentów), wycofanie zgody (9 pacjentów) i progresja choroby (5 pacjentów). W grupie OBI+CHB leczenie przerwało 54 pacjentów, z czego 34 z powodu działań niepożądanych, 11 z powodu wycofania zgody, a 5 z powodu progresji choroby. W badaniu *CLL14* wyróżniono również pacjentów, którzy całkowicie zakończyli udział w badaniu – ogółem takich chorych było 30 w grupie interwencji (20 zmarło, 10

wycofało zgodę na udział w badaniu), natomiast w grupie kontrolnej badanie zakończyło 26 chorych (17 zmarło, 8 wycofało zgodę na udział w badaniu, 1 został wycofany przez badaczy).

Ogółem, w obu badaniach większość pacjentów pozostawała w obserwacji w momencie odcięcia danych dla głównych – w badaniu *ELEVATE-TN* było to 142/179 pacjentów w grupie AKA oraz 137/177 w grupie OBI+CHB, natomiast w próbie *CLL14* 186/216 w grupie WEN+OBI oraz 190/216 w grupie OBI +CHB. Zaznaczyć należy, że terapia w grupie kontrolnej badania *ELEVATE-TN* (OBI+CHB), a także obie terapie stosowane w badaniu *CLL14* były podawane przez ustaloną liczbę cykli – w momencie odcięcia danych, pacjenci z tych grup otrzymali wszystkie zaplanowane cykle leczenia i pozostawali w obserwacji. W badaniu *ELEVATE-TN* dopuszczono przejście pacjentów na akalabrutynib w monoterapii w momencie progresji choroby – z takiej możliwości skorzystało 45/177 pacjentów z grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej podsumowano ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w analizowanych badaniach, w zakresie punktów końcowych uwzględnianych w porównaniu pośrednim. Ocenę przeprowadzono przy wykorzystaniu skali ROB2. W obu badaniach przypisano dla każdego punktu końcowego taką samą ocenę, więc ocenę przedstawiono ogólnie dla danego punktu końcowego, bez podziału na poszczególne badania.

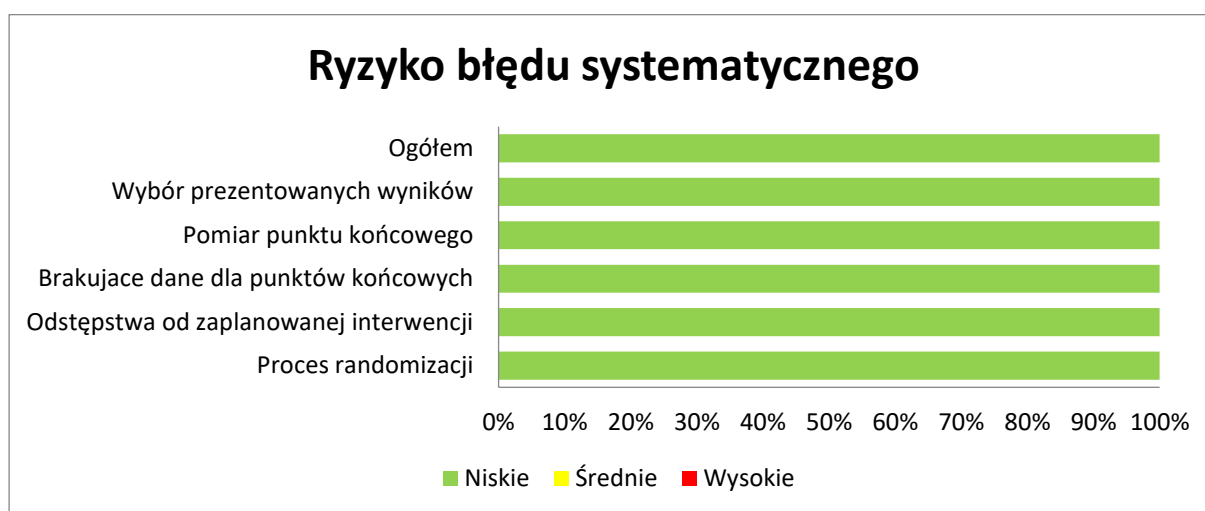
Tabela 78. Podsumowanie oceny jakości badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL14* według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

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

Oba badania były próbami klinicznymi z randomizacją, którą prowadzono w oparciu o komputerowo generowane kody randomizacji, natomiast sam proces przydzielania pacjentów do grup prowadzony był za pomocą interaktywnego systemu internetowego. W związku z tym, ryzyko wynikające z procesu randomizacji zostało uznane za niskie. Podobnie, uznano za niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z odstępstwem od zaplanowanej interwencji oraz brakującymi danymi dla ocenianych punktów końcowych – w obu badaniach pacjentów analizowano zgodnie z zasadą ITT, a w przypadku oceny bezpieczeństwa oceniano pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianego leku. W obu badaniach, pacjenci tacy stanowili większość populacji ITT (ponad 95% w badaniu *ELEVATE-TN* oraz ponad 98% w badaniu *CLL14*). W obu badaniach progresję choroby oraz

odpowieź na leczenie oceniano według ustalonych kryteriów iwCLL, przy czym główną analizę w badaniu *ELEVATE-TN* prowadziła niezależna komisja, natomiast w drugim badaniu niezależna komisja weryfikowała wyniki oceny badaczy, w związku z czym ryzyko pomiaru punktu końcowego w tych badaniach również uznano za niskie. Nie stwierdzono, by autorzy obu badań wybiórczo prezentowali uzyskane wyniki, więc ryzyko związane z tym aspektem oceny również uznano za niskie. Ogółem, badania były dobrej jakości, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tych próbach oceniono jako niskie. Podsumowanie oceny przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny jakości badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL14* według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



9.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Najważniejsze kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Kryteria	<i>ELEVATE-TN</i>	<i>CLL14</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej kryteria diagnostyczne (iwCLL) 	<ul style="list-style-type: none"> Udokumentowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) zgodnie z kryteriami iwCLL

Kryteria	ELEVATE-TN	CLL14
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iwCLL 2008 dla rozpoczęcia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CLL wymagające leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> • \geq w wieku ≥ 65 lat lub • $>$ w wieku >18 i < 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6 – klirens kreatyniny 30-69 ml/min (wg wzoru Cockcroft-Gaulta) ▪ Stan sprawności wg ECOG 0-2 ▪ Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek ▪ Stan zdrowia umożliwiający leczenie ambulatoryjnej, odpowiednią diagnostykę laboratoryjną oraz ocenę radiologiczną ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych ▪ Odpowiednia antykoncepcja w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Oczekiwana długość życia >6 miesięcy ▪ Całkowity wynik CIRS > 6 lub CrCl <70 ml/min ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego (niezależnie od stosowania czynnika wzrostu lub transfuzji) w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego, chyba że obserwowana cytopenia jest spowodowana zajęciem szpiku przez CLL: ▪ Odpowiednia czynność wątroby, na co wskazuje całkowity poziom bilirubiny, AST i ALT $\leq 2 \times$ górnej granicy normy, chyba że upośledzenie czynności może bezpośrednio wynikać z CLL ▪ U pacjentów z przesiewową liczbą limfocytów < 5000 komórek/μl wymagane są dane historyczne potwierdzające liczbę limfocytów ≥ 5000 komórek/μl w momencie rozpoznania ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i, według oceny badacza, zdolność do przestrzegania protokołu badania ▪ Odpowiednia antykoncepcja w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym
	Kryteria wykluczenia	
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona) ▪ Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją ▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN ▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub stwierdzenie w wywiadzie lub aktualne podejrzenie zespołu Richtera ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenie hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarnicznego (transformacja Richtera lub przewlekła białaczka limfatyczna) ▪ Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego ▪ Pacjenci z historią potwierdzonej postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii ▪ Wynik w skali 4 dla pojedynczego narządu/układu oceniony według definicji CIRS, ograniczający możliwość otrzymania schematu leczenia w tym badaniu, z wyjątkiem narządów wzroku, słuchu, nosa, gardła (należy zauważyć, że objawy związane z CLL nie powinny być wliczane do wyniku CIRS pacjenta w badaniu przesiewowym). Badacze powinni zapoznać się z Ogólnymi Zasadami Oceny Ciężkości wspomnianego narzędzia, a także z kategoriami specyficznymi dla narządów, przydzielając punkty dla określonych schorzeń (np. zatorowość płucna) i wziąć pod uwagę poziom ciężkości choroby u danego pacjenta

Kryteria	ELEVATE-TN	CLL14
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak steryd wziewny stosowany w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek) ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: <ul style="list-style-type: none"> • Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego • Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatozytny rak skóry • Odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby ▪ Poważna choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakakolwiek choroba serca lub 4 wg NYHA lub QTc >480 ms podczas skryningu ▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit ▪ Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylne leczenie przeciwinfekcyjne ▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z niekontrolowaną autoimmunologiczną anemią hemolityczną lub małopłytkowością (z przyczyn immunologicznych) ▪ Niewystarczająca czynność nerek: klirens kreatyniny CrCl <30 ml/min ▪ Wywiad w kierunku wcześniejszego złośliwego nowotworu, z wyjątkiem poniższych przypadków, jeśli pacjenci wyzdrowieli z ostrych skutków ubocznych, które wystąpiły w wyniku poprzedniego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • nowotwory leczone chirurgicznie z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby przez ≥3 lata przed randomizacją • właściwie leczony rak skóry bez czerniaka lub czerniak soczewicowaty bez dowodów na chorobę • właściwie leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> bez dowodów na chorobę • chirurgicznie/właściwie leczony, wczesny, o niskim stopniu zezłośliwienia, zlokalizowany rak prostaty bez dowodów na chorobę ▪ Pacjenci z infekcjami wymagającymi leczenia dożylnego (stopień 3 lub 4) w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ Wywiad w kierunku ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana wrażliwość lub alergia na produkty mysie ▪ Nadwrażliwość na chlorambucyl, obinutuzumab lub wenetoklaks, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (np. trehaloza) ▪ Kobiety w ciąży i karmiące piersią ▪ Szczepienie żywą szczepionką ≤28 dni przed randomizacją ▪ Więźniowie lub pacjenci, którzy są umieszczeni w instytucji na mocy zarządzenia sądowego lub regulaminowego, lub osoby uzależnione od Sponsora lub badacza ▪ Wywiad w kierunku nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza ▪ Dodatnie wyniki testu na przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (zdefiniowane jako dodatnia serologia HBsAg). Pacjenci z utajoną lub wcześniejszą infekcją HBV (zdefiniowaną jako ujemny HBsAg i dodatni całkowity HBcAb) mogą zostać włączeni, jeśli DNA HBV jest niewykrywalne, pod warunkiem, że będą poddawani miesięcznym testom DNA. Pacjenci, którzy mają

Kryteria	<i>ELEVATE-TN</i>	<i>CLL14</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C: ▪ Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B ▪ Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda) ▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropumonomem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol) ▪ Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A ▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Ciąża lub karmienie piersią ▪ Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu ▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym 	<p>ochronne miano HBsAb po szczepieniu lub przebyłym, ale wyleczonym zapaleniu wątroby typu B, są kwalifikowani</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu C (test serologiczny na przeciwciała HCV) ▪ Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała HCV są kwalifikowani tylko wtedy, gdy PCR jest ujemne dla RNA HCV ▪ Pacjenci z wirusem HIV lub HTLV-1 ▪ W krajach, w których wymagane są obowiązkowe badania przeprowadzane przez władze sanitarne, przeprowadzono badanie w kierunku HIV ▪ Badanie HTLV było wymagane u pacjentów z krajów endemicznych (Japonia, kraje basenu Morza Karaibskiego, Ameryka Południowa, Ameryka Środkowa, Afryka Subsaharyjska i Melanezja) ▪ Każdy poważny stan medyczny lub nieprawidłowości w laboratoryjnych badaniach klinicznych, które, w ocenie badacza, uniemożliwiają bezpieczny udział pacjenta w badaniu i jego ukończenie ▪ Pacjenci, którzy otrzymali następujące środki: <ul style="list-style-type: none"> • silne i umiarkowane inhibitory CYP3A w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego • silne i umiarkowane induktory CYP3A w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego • Spożywali grejpfruty, produkty z grejpfruta, pomarańcze sewilskie (w tym marmoladę zawierającą pomarańcze sewilskie) lub karambole w ciągu 3 dni przed pierwszą dawką leku badanego oraz w trakcie podawania wenetoklaksu. ▪ Niemożność połknięcia dużej liczby tabletek

Ogółem, do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci, według kryteriów iwCLL. Badania uwzględniały dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia chorobą, takie jak wynik CIRS >6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min lub wiek (tylko *ELEVATE-TN*). Uwzględnieni pacjenci musieli się charakteryzować odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby oraz nerek, wyrazić zgodę na udział w badaniach

oraz, w przypadku osób w wieku rozrodczym, wyrazić zgodę na stosowanie uznanej metody antykoncepcji. W badaniu *ELEVATE-TN* zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów – tego kryterium nie zastosowano w badaniu *CLL14* i mogli uczestniczyć w nim chorzy z gorszym stopniem sprawności, w praktyce jednak brak tego kryterium nie miał znaczenia, gdyż w badaniu *CLL14* uwzględniono tylko jedną osobę ze stopniem sprawności >2 punktów (w grupie wenetoklaksu z obinutuzumabem).

W badaniach wykluczano głównie pacjentów z innymi istotnymi schorzeniami klinicznymi, a także z innymi typami nowotworów, z wyjątkiem wyleczonych nowotworów na 3 lata przed badaniem bez objawów wznowy oraz właściwie leczonych i kontrolowanych niektórych łagodnych nowotworów. Wykluczono również pacjentów ze stanami klinicznymi lub chorobami współtowarzyszącymi, które mogły zaburzać wyniki badania lub zagrażać bezpieczeństwu pacjentów biorącym w nim udział. W obu próbach wykluczano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Ogółem, kryteria włączenia pacjentów do obu badań były bardzo podobne, co zmniejsza ryzyko wystąpienia heterogeniczności analizowanych badań, tym samym zwiększając wiarygodność prowadzonego porównania pośredniego.

9.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze charakterystyki pacjentów, które przedstawiono zarówno w badaniu *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*. W obu badaniach zaznaczono, że nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w charakterystykach wyjściowych pacjentów, co świadczyło o dobrym zbalansowaniu tych grup w procesie randomizacji.

Tabela 80. Wybrane wyjściowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Badanie	Interwencja (AKA w <i>ELEVATE-TN</i> oraz WEN+OBI w <i>CLL14</i>)	Kontrola (OBI+CHB)
Mediana wieku (IQR) [lata]		
<i>ELEVATE-TN</i>	70,0 (66,0; 75,0)	71,0 (67,0; 76,0)
<i>CLL14</i>	72,0 (43,0; 89,0)	71,0 (41,0; 89,0)
Wiek ≥75 lat n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	50/179 (27,9%)	52/177 (29,4%)
<i>CLL14</i>	72/216 (33,3%)	78/216 (36,1%)

Badanie	Interwencja (AKA w <i>ELEVATE-TN</i> oraz WEN+OBI w <i>CLL14</i>)	Kontrola (OBI+CHB)
Płeć męska, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	68/179 (38,0%)	71/177 (40,1%)
<i>CLL14</i>	146/216 (67,6%)	143/216 (66,2%)
Stopień sprawności ECOG 0-1, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	165/179 (92,2%)	167/177 (94,4%)
<i>CLL14</i>	188/216 (87,0%)	190/215 (88,4%)
Status IGHV – zmutowane, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	58/179 (32,4%)	59/177 (33,3%)
<i>CLL14</i>	76/200 (38,0%)	83/208 (39,9%)
Status IGHV – niezmutowane, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	119/179 (66,5%)	116/177 (65,5%)
<i>CLL14</i>	121/200 (60,5%)	123/208 (59,1%)
Status genu TP53 – delecje i/lub mutacje, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	23/179 (12,8%)	25/177 (14,1%)
<i>CLL14</i>	24/172 (14,0%)	22/161 (13,7%)
Status genu TP53 – brak delecji i/lub mutacji, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	156/179 (87,2%)	152/177 (85,9%)
<i>CLL14</i>	148/172 (86,0%)	139/161 (86,3%)
Wynik skali CIRS [punkty]		
<i>ELEVATE-TN</i>	Mediana: 6,0 (IQR: 3,0; 8,0) N = 115	Mediana: 5,5 (IQR: 4,0; 8,0) N = 118
<i>CLL14</i>	Mediana: 9 (zakres: 0-23)	Mediana: 8 (zakres: 1-28)
Klirens kreatyniny [ml/min]		
<i>ELEVATE-TN</i>	Mediana: 75,0 (IQR: 58,0; 98,0)	Mediana: 70,0 (IQR: 55,0; 90,0)
<i>CLL14</i>	Mediana: 65,2 (zakres: 0,1-3670,0)	Mediana: 67,5 (zakres: 31,0-2217,6)

Pacjenci uczestniczący w obu badaniach byli ogólnie w podobnym wieku (mediana wyniosła około 71 lat), ale w badaniu *CLL14* udział chorych w wieku 75 lat lub więcej był nieco wyższy w porównaniu do próby *ELEVATE-TN* – w szczególności, w grupie OBI+CHB (grupa stanowiąca odniesienie w porównaniu pośrednim) badania *CLL14* odsetek pacjentów w wieku 75 lat lub więcej wynosił 36,1%, w porównaniu do 29,4% w badaniu *ELEVATE-TN*. W badaniu *CLL14* obserwowano również wyższy odsetek mężczyzn (66% vs 40% w grupach kontrolnych obu badań) w porównaniu z próbą *ELEVATE-TN*, w której uwzględniono więcej kobiet. Z kolei, w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono nieco więcej pacjentów w stopniu

sprawności ECOG 0 lub 1 – w grupie OBI+CHB tego badania odsetek takich chorych wynosił 94%, podczas gdy w grupie kontrolnej badania *CLL14* odsetek ten wynosił 88%.

Z kolei, udział pacjentów w danej grupie z określonym statusem IGHV lub statusem genu TP53 był podobny w obu badaniach – około 33% w badaniu *ELEVATE-TN* oraz około 39% w badaniu miało zmutowane IGHV, oraz około 86% chorych w obu badaniach charakteryzowało się brakiem mutacji i/lub delecji genu TP53.

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

W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim (*ELEVATE-TN* oraz *CLL14*). W próbie *ELEVATE-TN* interwencją stanowił akalbrutynib podawany w monoterapii (drugą grupę interwencji ocenianą w badaniu stanowiło skojarzenie akalbrutynibu z obinutuzumabem i nie była ona oceniana w niniejszej analizie), natomiast w badaniu *CLL14* interwencją stanowiło podanie wenetoklaksu z obinutuzumabem.

Tabela 81. Interwencje stosowane w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim akalbrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem.

Badanie	Opis interwencji
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: akalbrutynib w monoterapii ▪ Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem ▪ Czas leczenia: leczenie prowadzono w cyklach trwających 28 dni, akalbrutynib podawano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, leczenie kontrolne planowano na 6 cykli; pacjenci z progresją w podczas leczenia w grupie kontrolnej mogli przechodzić na monoterapię akalbrutynibem (<i>cross-over</i>) ▪ Dawkowanie: • Akalbrutynib: podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy dziennie, do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności • Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia następnie 1000 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6 • Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu (łącznie 6 cykli)
<i>CLL14</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem ▪ Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem ▪ Czas leczenia: w obu grupach leczenie prowadzono w czasie 12 cykli, każdy po 28 dni. Przejście pomiędzy grupami (<i>cross-over</i>) nie było dozwolone. ▪ Dawkowanie:

Badanie	Opis interwencji
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks: podawano doustnie od 22 dnia 1 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50,100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia 12 cykli leczenia • Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 1000 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6 • Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu (łącznie 12 cykli)

Oceniane badania różniły się czasem podania ocenianych interwencji – w próbie *ELEVATE-TN* akalabrutynib stosowano bez ustalonego czasu leczenia – lek podawano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, w dawce 100 mg dwa razy dziennie w postaci doustnej tabletki. W badaniu *CLL14* oceniano z kolei skuteczność terapii wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem, które podawano w ustalonej z góry liczbie cykli (12) – wenetoklaks stosowano doustnie w początkowo wzrastającej (od 20 mg do 400 mg) dawce (docelowo 400 mg) co tydzień przez 12 cykli, natomiast obinutuzumab stosowano dożylnie przez 6 cykli, w docelowej dawce 1000 mg.

W obu badaniach, grupę kontrolną stanowiła terapia obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem (OBI+CHB). W obu próbach terapia ta stosowana była w większości tak samo: chorzy otrzymywali obinutuzumab dożylnie przez 6 cykli w docelowej dawce 1000 mg, natomiast chlorambucyl stosowano w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu leczenia, natomiast lek ten był stosowanych przez różną liczbę cykli – 6 w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 12 w badaniu *CLL14*. W obu badaniach każdy cykl leczenia trwał 28 dni.

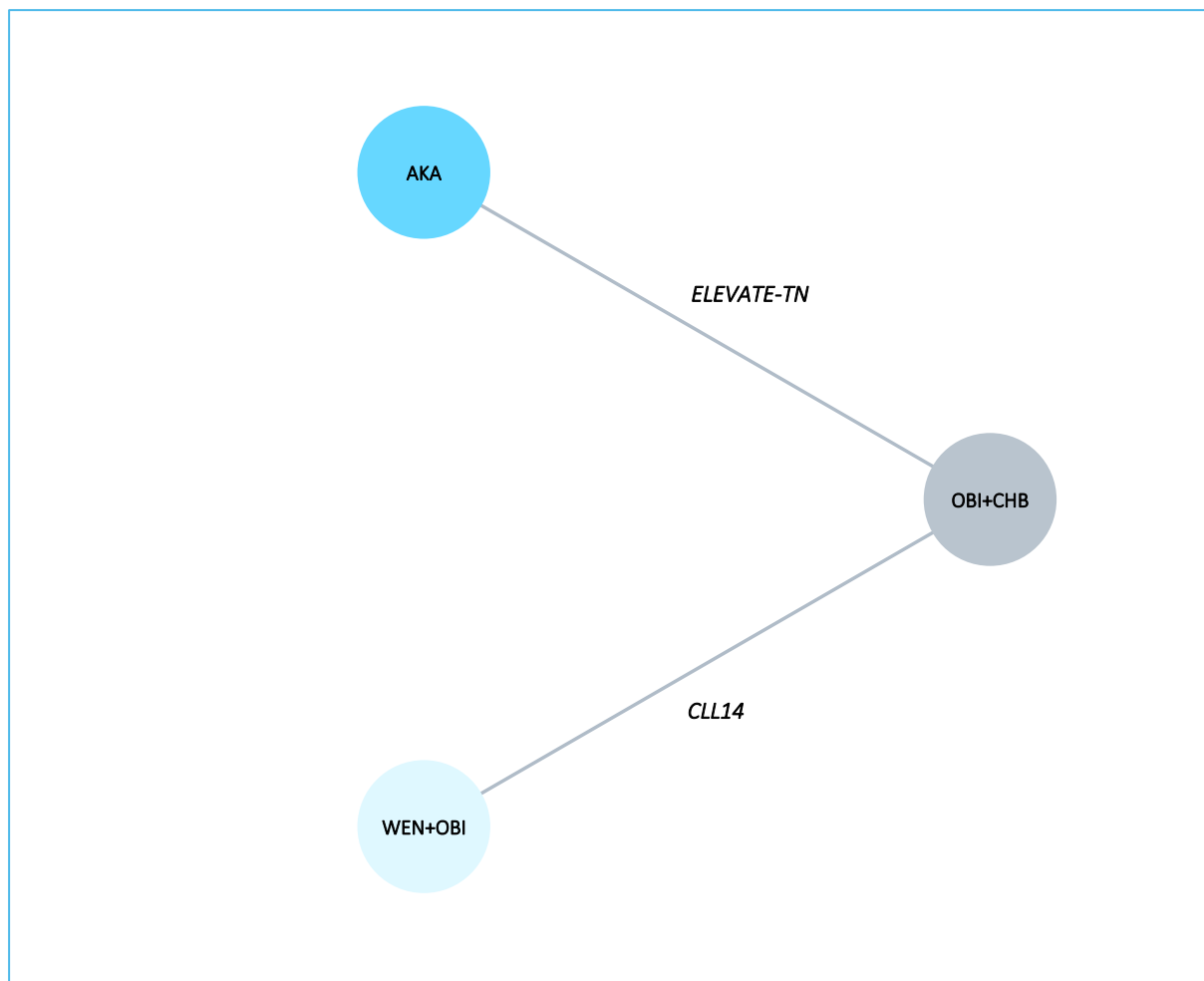
Różnice pomiędzy badaniami obserwowano również w podejściu do leczenia po progresji choroby u pacjenta. W próbie *ELEVATE-TN* dozwolono przejście chorych z grupy kontrolnej na akalabrutynib, po wystąpieniu progresji potwierdzonej przez niezależną komisję. Z kolei, w badaniu *CLL14* pacjenci uczestniczący w grupie kontrolnej nie mieli możliwości zmiany terapii na ocenianą interwencję po wystąpieniu progresji.

9.4 Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch badań i tylko jednego wspólnego komparatora (obinutuzumabu skojarzonego z chlorambucylem), w analizie wykorzystano prostą metodę porównania pośredniego

Buchera (szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconemu metodom statystycznym wykorzystanym w raporcie). Zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Zależność pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



Przeżycie wolne od progresji choroby było głównym punktem końcowym obu badań, i zostało przedstawione jako główna miara efektywności klinicznej ocenianych terapii w porównaniu pośrednim. W obu badaniach zostało ono zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby (lub również nawrotu w przypadku badania *CLL14*, gdzie leczenie trwało przez ustaloną liczbę cykli, a obserwację prowadzono również po zakończeniu podawania leczenia) lub zgonu. W badaniach oceniano także przeżycie całkowite, które również uwzględniono w prowadzonym porównaniu pośrednim – niemniej jednak, pacjenci z CLL charakteryzują się wieloletnim przeżyciem, więc dane odnośnie przeżycia całkowitego nie były dojrzałe: nawet w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji, mediany przeżycia nie były osiągnięte. W ramach porównania pośredniego uwzględniono również ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), rozumianej jako spełnienie kryteriów co najmniej odpowiedzi częściowej na leczenie. W ramach

porównania pośredniego oceniono również najbardziej istotne kategorie zdarzeń niepożądanych – uwzględniono ryzyko pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń ogółem oraz w stopniu nasilenia 3 lub 4, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Wybór punktów końcowych dla porównania pośredniego był zasadny – w odnalezionych analizach MAIC oraz opracowaniach wtórnych, w ramach prowadzonych porównań pośrednich również głównie oceniano PFS, a także oceniano przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo, rzadziej prezentując również wyniki dla oceny odpowiedzi na leczenie.

W obu badaniach definicję progresji choroby (oraz odpowiedzi na leczenie) przyjęto według kryteriów organizacji iwCLL z 2008 roku i szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Definicje odpowiedzi na leczenie/progresji choroby stosowane w badaniu *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

<i>ELEVATE-TN</i>	<i>CLL14</i>
Kryteria odpowiedzi na leczenie	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź całkowita (CR): • Limfocyty krwi obwodowej < 4 x 10⁹/L (4000/μl) • Brak istotnej limfadenopatii (węzły ≤ 15 mm w najdłuższym wymiarze lub jakiegokolwiek pozawęzłowej choroby) w badaniu przedmiotowym i tomografii komputerowej • Brak hepatomegalii określonej jako powiększenie wątroby w badaniu poniżej łuku żebrowego. Hepatomegalia uznawana za związaną z CLL definiowana jest jako >3 cm w pomiarze poniżej łuku żebrowego • Brak splenomegalii w badaniu przedmiotowym, określonej jako powiększenie śledziony w pomiarze poniżej łuku żebrowego; wyczuwalna palpacyjnie śledziona (dowolnego rozmiaru) uznawana jest za związaną z CLL • Brak objawów chorobowych lub ogólnoustrojowych • Wartości morfologii krwi powyżej następujących wartości: neutrofile ≥ 1,5x10⁹/L (1500/μl) (bez czynników wzrostu), płytki ≥ 100x10⁹/L (100 000/μl) (bez transfuzji płytek lub czynników wzrostu), hemoglobina ≥ 110 g/L (11 g/dl) (bez transfuzji krwi lub erytropoetyny) • Szpik kostny co najmniej normkomórkowy dla danego wieku, < 30% udziału limfocytów wśród komórek jądrazastych, brak obecnych grudek limfoidalnych. ▪ Odpowiedź częściowa (PR): • ≥ 50% zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej w porównaniu z wartością sprzed leczenia, oraz spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50% zmniejszenie limfadenopatii (suma najdłuższych wymiarów do 6 największych węzłów chłonnych w badaniu fizykalnym i ≥ 50% zmniejszenie sumy iloczynu średnic do 6 największych węzłów chłonnych mierzonych w tomografii komputerowej); oraz brak dalszego powiększenia któregokolwiek powiększonego węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych. Dla małych węzłów chłonnych (≤ 2 cm średnicy) wzrost poniżej 25% nie jest uznawany za istotny ○ ≥ 50% zmniejszenie powiększenia wątroby, jeśli była powiększona na początku, oceniane w badaniu fizykalnym ○ ≥ 50% zmniejszenie powiększenia śledziony, jeśli była powiększona na początku, oceniane w badaniu fizykalnym • Oraz spełnienie jednego z poniższych kryteriów: 	

ELEVATE-TN	CLL14
<ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/μl) (bez czynników wzrostu) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia ○ Płytki $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/μl) (bez transfuzji płytek lub czynników wzrostu) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia ○ Hemoglobina ≥ 110 g/L (11 g/dl) (bez transfuzji krwi lub erytropoetyny) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba stabilna: została zdefiniowana jako brak CR/PR, przy równoczesnym braku progresji choroby 	
Kryteria progresji choroby	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wzrost bezwzględnej liczby krążących limfocytów o $\geq 50\%$, do poziomu co najmniej $5 \times 10^9/L$ ▪ Pojawienie się nowych, wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym węzłów chłonnych (o najdłuższej średnicy > 15 mm) lub nowej zmiany pozawęzłowej (bez względu na wielkość) ▪ Wzrost średnicy największego wymiaru każdej wcześniej stwierdzonej zmiany o $\geq 50\%$ (tzn. każdej zmiany o średnicy wyjściowej > 10 mm). ▪ Zwiększenie wielkości wątroby i/lub śledziony o $\geq 50\%$ w badaniu przedmiotowym lub pojawienie się wyczuwalnego w badaniu powiększenia wątroby lub śledziony, jeśli nie było ono stwierdzone wcześniej. ▪ Transformacja do bardziej agresywnej postaci histologicznej (np. zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa z $> 55\%$ prolimfocytów). W miarę możliwości rozpoznanie to powinno być potwierdzone biopsją węzła chłonnego 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL ▪ Spadek stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL ▪ Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL ▪ Spadek stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL ▪ Progresja choroby oceniana w kontekście progresji cytopenii musiała być potwierdzona biopsją szpiku kostnego. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Po zakończeniu leczenia progresja cytopenii (niezwiązanej z cytopenią autoimmunologiczną) potwierdzona poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • Spadek poziomu hemoglobiny o ponad 20 g/L (2 g/dL) lub do poziomu < 100 g/L (10 g/dL), spadek liczby płytek krwi o $> 50\%$ lub do poziomu $< 100 \times 10^9/L$ (100 000/μl) lub spadek liczby neutrofilii o $> 50\%$ do poziomu $< 1 \times 10^9/L$, który występuje nie wcześniej niż 3 miesiące po zakończeniu terapii, określa postępowanie choroby, jeśli biopsja szpiku kostnego wykazuje naciekanie klonalnych komórek CLL.

Ogółem kryteria progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie były zgodne w obu badaniach (zostały oparte na tych samych wytycznych iwCLL z 2008). Różnice stanowiło wyróżnienie po stronie badania *CLL14* kryteriów odnośnie progresji cytopenii po zakończeniu leczenia (kryteria te również były obecne w badaniu *ELEVATE-TN*, ale z racji ciągłego podawania interwencji, były rozpatrywane od początku leczenia jako jedne z kryteriów progresji choroby).

W badaniach włączonych do porównania pośredniego ocenę odpowiedzi przeprowadzano lub weryfikowano centralnie, tj. niezależnie od ośrodka w którym leczono pacjentów – w badaniu *ELEVATE-TN* główną analizę stanowiło PFS w ocenie niezależnej komisji, natomiast w przypadku badania *CLL14* – w ocenie badaczy. W ramach porównania pośredniego, w pierwszej kolejności zestawiano ze sobą zgodne analizy, natomiast w dalszej kolejności zestawiano dostępne dane, jeśli zgodna ocena nie była dostępna.

Główną analizę wyników (ang. *primary analysis*) w badaniu oceniającym akalabrutynib (*ELEVATE-TN*) przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiący (*Sharman 2020*); dostępne były również wyniki analizy zaktualizowanej, w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiący (*Sharman 2022*), 58,2 miesiący (*Sharman 2022a*) oraz 74,5 miesiący (*Sharman 2023a*). Główną analizę w badaniu *CLL14* prowadzono w podobnym okresie obserwacji, 28,1 miesiący (*Fischer 2019*), natomiast dostępne były również analizy w dłuższych okresach obserwacji: o medianie 39,6 miesiący (*Al-Sawaf 2020*), 52,4 miesiący (*Al-Sawaf 2021*), 65,4 miesiący (*Al-Sawaf 2023*) oraz 76,4 miesiący (*Al-Sawaf 2023a*). W niniejszej analizie przyjęto, że najbardziej wiarygodnymi wynikami będą te ze zbliżonych okresów obserwacji, dlatego w głównej analizie PFS oraz OS zestawiono wyniki głównych analiz obu badań, a także wyniki analiz w najdłuższych zbliżonych okresach obserwacji. Wyniki porównań pośrednich na podstawie danych z pozostałych dostępnych okresów obserwacji przedstawiono dodatkowo, w załączniku do niniejszej analizy. Z kolei, ocenę odpowiedzi na leczenie oraz ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w okresie obserwacji dla głównych analiz obu badań, zakładając że taka analiza będzie najbardziej wiarygodna dla dychotomicznych punktów końcowych (bez uwzględnienia wpływu czasu w ocenie częstości).

Analizę wyników prowadzono w populacji ogólnych analizowanych badań. Dodatkowo, dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, wyróżniono również wyniki w podgrupach, o które obecnie planuje się poszerzenie programu lekowego, a więc pacjentów bez delecji $\text{del}(17p)$ /mutacji TP53 oraz chorych ze zmutowanymi IGHV (wyniki dla tych podgrup nie były prezentowane dla oceny OS oraz ORR). W przypadku oceny PFS, wyniki w niektórych okresach obserwacji zostały przedstawione w dostępnych źródłach w postaci krzywych Kaplan-Meiera, bez podania HR dla porównania rozpatrywanych interwencji w danej podgrupie – w takim przypadku, przeprowadzono obliczenia własne hazardu względnego, wykorzystując odtworzone dane dla indywidualnych pacjentów, na podstawie danych odczytanych z krzywej KM, przy wykorzystaniu algorytmu opisanego w publikacji *Guyot 2012* oraz pakietu IPDformKM dla środowiska obliczeń statystycznych R (*Liu 2021*).

9.5 Skuteczność kliniczna

9.5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego PFS dla oceny AKA vs WEN+OBI. Zaprezentowano wynik obliczony zarówno dla populacji ogólnej, jak również wyniki w istotnych podgrupach (o których powiększy się populacja w proponowanym programie lekowym): chorych z mutacjami IGHV oraz brakiem mutacji i/lub delecji genu TP53. W ramach oceny w populacji ogólnej, analizę prowadzono w dwóch wariantach: PFS w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badaczy.

Tabela 83. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs WEN+OBI, badania ELEVATE-TN oraz CLL14.

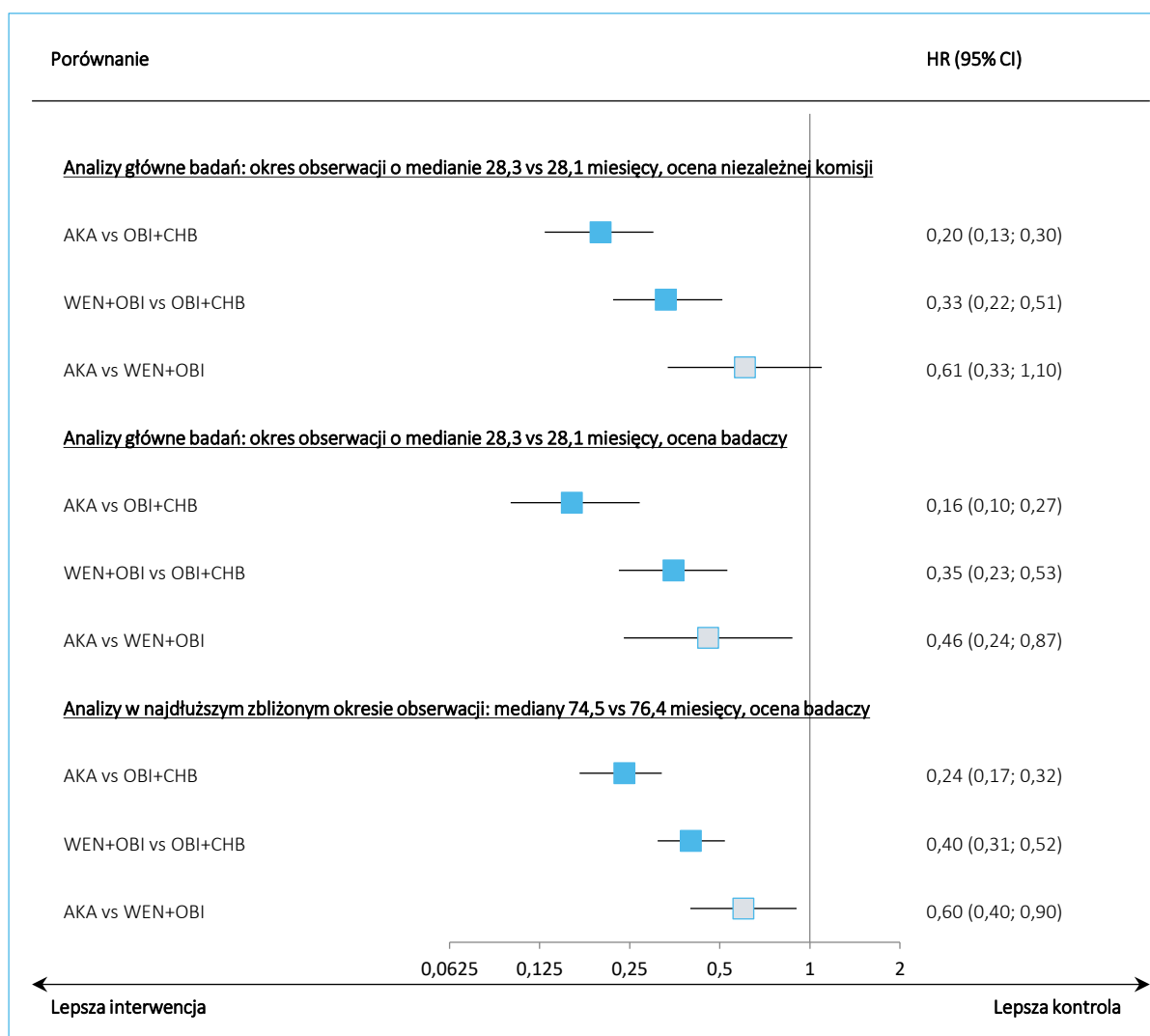
Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ogólna			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena niezależnej komisji</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2020)	NO (34,2; NO) vs 22,6 (20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30), p < 0,0001
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Fischer 2019)	NO (NO; NO) vs NO (NO; 31,0)	0,33 (0,22; 0,51)
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,61 (0,33; 1,10)
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena badaczy</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2020)	bd.	0,16 (0,10; 0,27)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Fischer 2019)	bd.	0,35 (0,23; 0,53)
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,46 (0,24; 0,87)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2023a)		0,24 (0,17; 0,32)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2023a)	76,2 (bd.) vs 36,4 (bd.)	0,40 (0,31; 0,52)
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,60 (0,40; 0,90)
Populacja z mutacjami IGHV			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena niezależnej komisji w ELEVATE-TN oraz badaczy w CLL14</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2020)	bd.	0,69 (0,31; 1,56)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Fischer 2019)	bd.	0,64 (0,28; 1,46)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,08 (0,34; 3,42)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2023a)	bd.	0,50 (0,27; 0,92)[^]
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Al-Sawaf 2023a)	bd.	0,40 (0,24; 0,67)[^]
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,27 (0,57; 2,82)
Populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena niezależnej komisji w <i>ELEVATE-TN</i> oraz badaczy w <i>CLL14</i></u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	bd.	0,19 (0,11; 0,31)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	bd.	0,23 (0,13; 0,42)
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,83 (0,38; 1,81)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2023a)	bd.	0,24 (0,17; 0,34)[^]
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Al-Sawaf 2023a)	bd.	0,39 (0,29; 0,51)[^]
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,62 (0,40; 0,96)

[^] wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

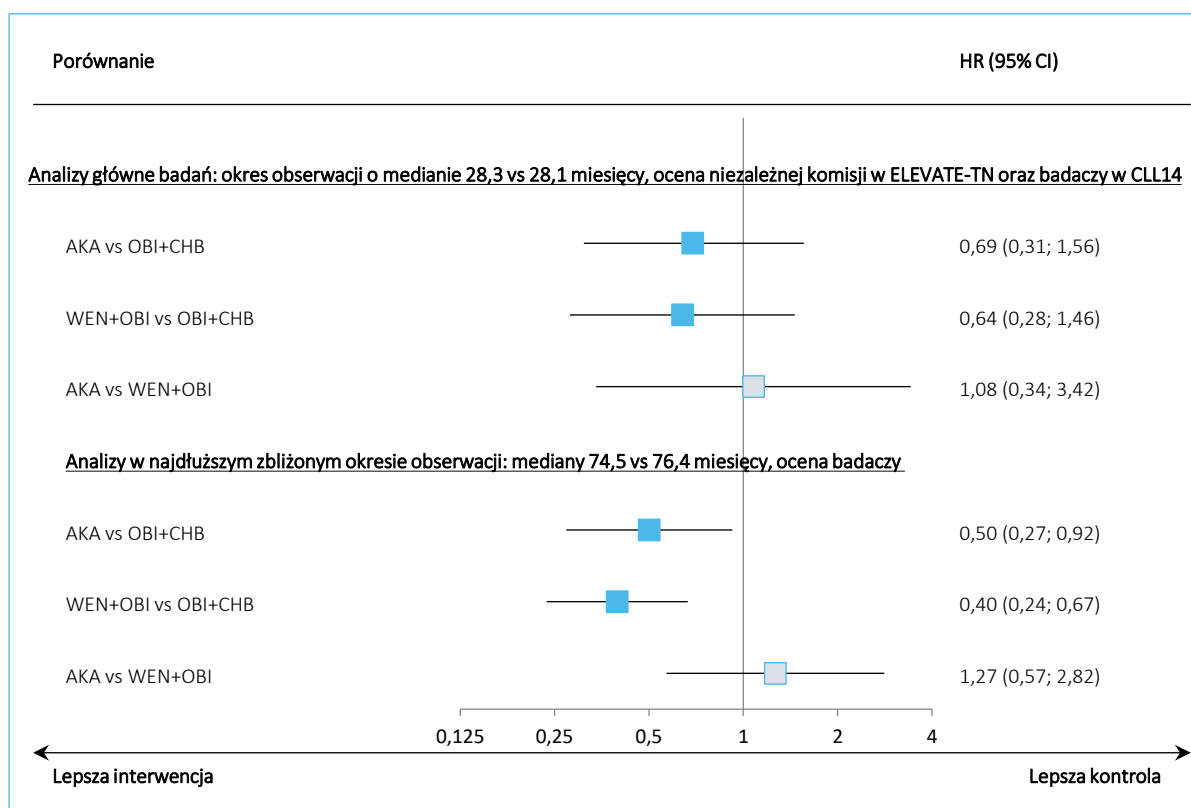
W analizie prowadzonej w populacji ogólnej, w momencie analizy PFS dla głównej analizy (w obu badaniach po okresie obserwacji około 28 miesiący) odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu (w ocenie niezależnej komisji) w przypadku akalabrutynibu i wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem w porównaniu z leczeniem kontrolnym (obinutuzumab + chlorambucyl) – porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych interwencji, AKA vs WEN+OBI HR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,10). W ocenie badaczy różnice wskazywały jednak na istotną korzyść akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną wenetoklaksu i obinutuzumabu: HR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,87). Podobnie, analizy przeprowadzone po około 6 latach obserwacji wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść akalabrutynibu: HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 5. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



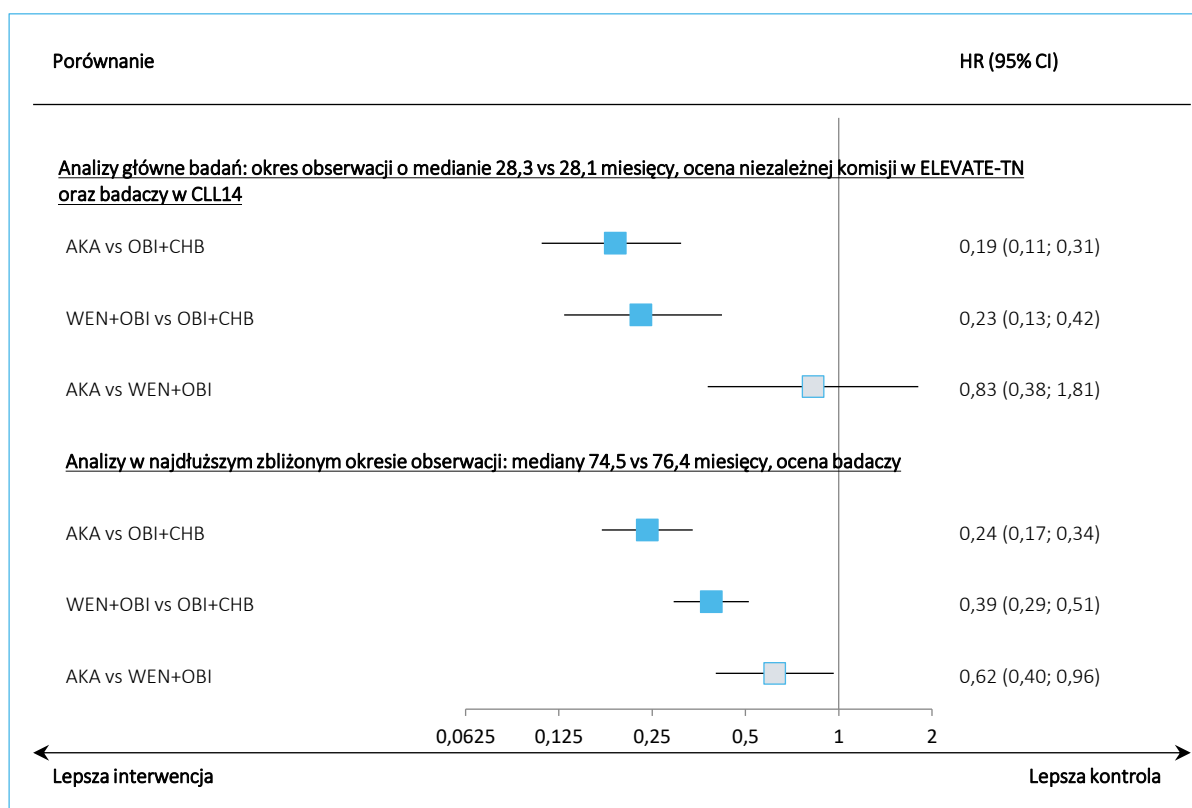
Dane dla podgrupy pacjentów z mutacją IGHV w obu badaniach dotyczyły jedynie oceny badaczy. W momencie przeprowadzenia głównych analiz obu prób, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami a grupą kontrolną OBI+CHB. Podobnie, wynik porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI wskazywał na podobny wpływ obu leków na przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów ze zmutowanymi IGHV: HR = 1,08 (95% CI: 0,34; 3,42). W dłuższym okresie obserwacji (około 6 lat) odnotowano istotną poprawę PFS w przypadku obu rozpatrywanych terapii względem leczenia kontrolnego, ale wyniki porównania pośredniego wciąż wskazywały na podobny efekt akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem: HR = 1,27 (95% CI: 0,57; 2,82). Wyniki dla opisywanej podgrupy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 6. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja IGHV, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



Wśród pacjentów bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, w ocenie badaczy wykonanej w ramach analizy głównej obu badań, w przypadku obu interwencji (AKA, WEN+OBI) obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z terapią OBI+CHB, a obserwowane wielkości efektu były zbliżone pomiędzy tymi interwencjami, w konsekwencji prowadząc do braku różnic w prowadzonym porównaniu pośrednim: HR = 0,83 (95% CI: 0,38; 1,81). Z kolei, w dłuższym okresie obserwacji (mediany okresu obserwacji około 6 lat), wynik porównania pośredniego wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z WEN+OBI: HR = 0,62 (95% CI: 0,40; 0,96). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



9.5.2 Przeżycie całkowite

W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, przeżycie całkowite było oceniane w całej populacji (brak wystarczająco szczegółowych danych, by porównać je w zakładanych podgrupach pacjentów). Wyniki oceny przeżycia całkowitego podsumowano w tabeli poniżej.

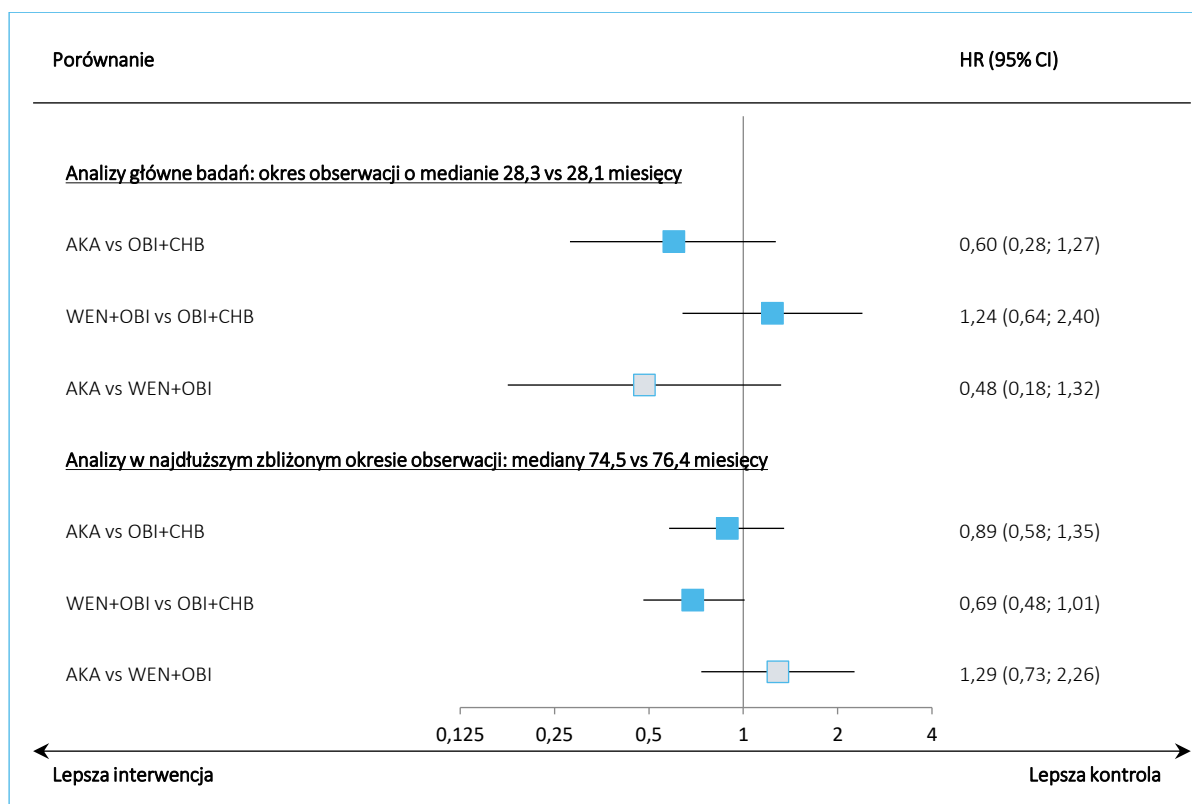
Tabela 84. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ogólna			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,1556
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	1,24 (0,64; 2,40), p = 0,0604
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,48 (0,18; 1,32)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesięcy</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2023a</i>)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,89 (0,58; 1,35), p = 0,5868
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2023a</i>)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,69 (0,48; 1,01), p = 0,052
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,29 (0,73; 2,26)

Zarówno w krótszym okresie obserwacji, jak i po około 6 latach, mediany przeżycia całkowitego w obu badaniach, w każdej z analizowanych grup, nie zostały osiągnięte. Ryzyko zgonu pacjenta było więc zbliżone w przypadku wszystkich ocenianych terapii, i w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI w krótszym okresie obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: HR = 0,48 (95% CI: 0,18; 1,32). Podobnie, po około 6 latach obserwacji, ryzyko zgonu pacjenta nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi interwencjami: HR = 1,29 (95% CI: 0,73; 2,26). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



9.5.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

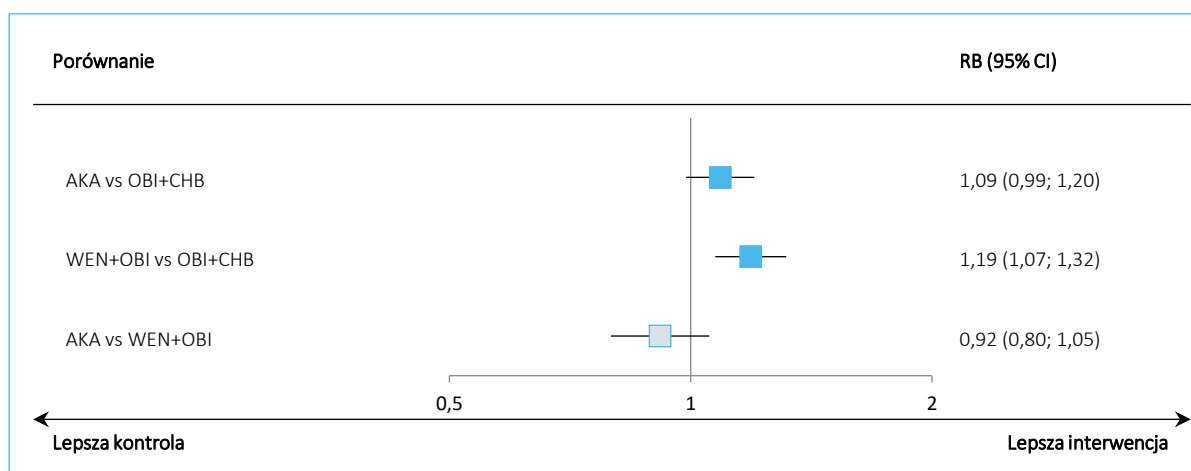
Wyniki porównania pośredniego interwencji AKA oraz WEN+OBI dla ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Odpowiedź na leczenie analizowano w ramach oceny głównej, wykonanej w obu badaniach po medianie obserwacji około 28 miesięcy.

Tabela 85. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	153/179 (85,5%)	139/177 (78,5%)	1,09 (0,99; 1,20) p = 0,0898	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0870
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	183/216 (84,7%)	154/216 (71,3%)	1,19 (1,07; 1,32) p = 0,0009	0,13 (0,06; 0,21) NNT = 8 (5; 18) p = 0,0006
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	0,92 (0,80; 1,05)	-0,06 (-0,18; 0,05)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odsetki pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie były podobne w analogicznych grupach obu badań, ale w przypadku badania *ELEVATE-TN* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA oraz OBI-CHB, natomiast w badaniu *CLL14* odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u osób otrzymujących terapię WEN+OBI, w porównaniu z grupą kontrolną. Porównanie pośrednie wskazywało jednak na podobny efekt obu ocenianych interwencji – w porównaniu AKA z WEN+OBI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,92 (95% CI: 0,80; 1,05). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Porównanie pośrednie ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

9.6 Bezpieczeństwo

9.6.1 Jakiegokolwiek AEs

W tabeli poniżej podsumowano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych niezależnie od rodzaju i stopnia nasilenia w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*, oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego terapii AKA vs OBI+CHB.

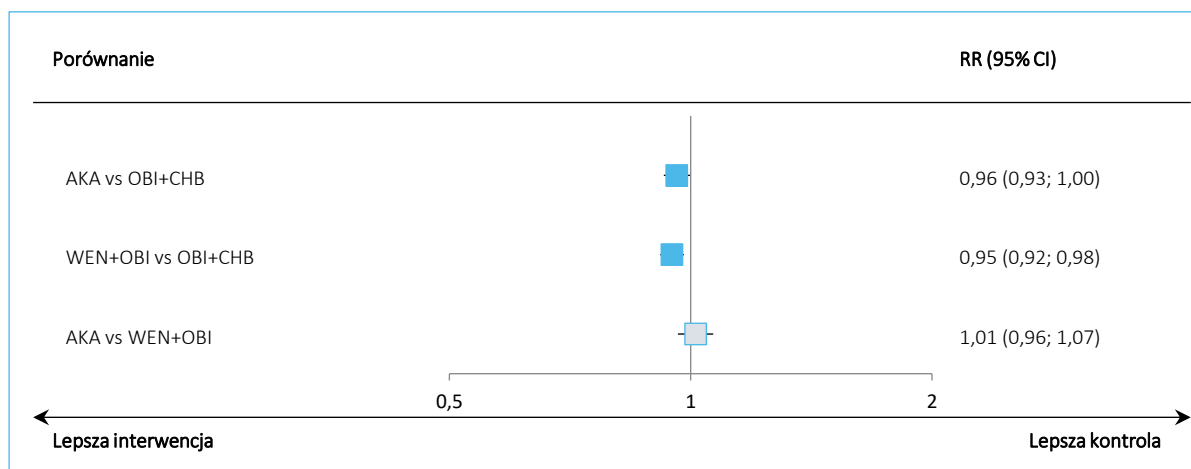
Tabela 86. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	170/179 (95,0%)	167/169 (98,8%)	0,96 (0,93; 1,00) p = 0,0382	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 27 (14; 397) p = 0,0360
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	200/212 (94,3%)	213/214 (99,5%)	0,95 (0,92; 0,98) p = 0,0022	-0,05 (-0,08;-0,02) NNT = 20 (12; 52) p = 0,0017
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	1,01 (0,96; 1,07)	0,01 (-0,03; 0,06)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u znacznej większości pacjentów (>94%), ale w obu ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było istotnie mniejsze wobec grupy kontrolnej (OBI+CHB). W porównaniu pośrednim obserwowano bardzo zbliżone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą AKA oraz WEN+OBI i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RR = 1,01 (95% CI: 0,96; 1,07). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 10. Podsumowanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



9.6.2 Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

W porównaniu pośrednim analizowano ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia u pacjenta, i wyniki tej analizy podsumowano w tabelce poniżej.

Tabela 87. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	0,71 (0,60; 0,85) p = 0,0002	-0,20 (-0,30; -0,10) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	167/212 (78,8%)	164/214 (76,6%)	1,03 (0,93; 1,14) p = 0,5961	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,5959
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	0,69 (0,56; 0,85)	-0,22 (-0,35; -0,09) NNT = 5 (3; 5)

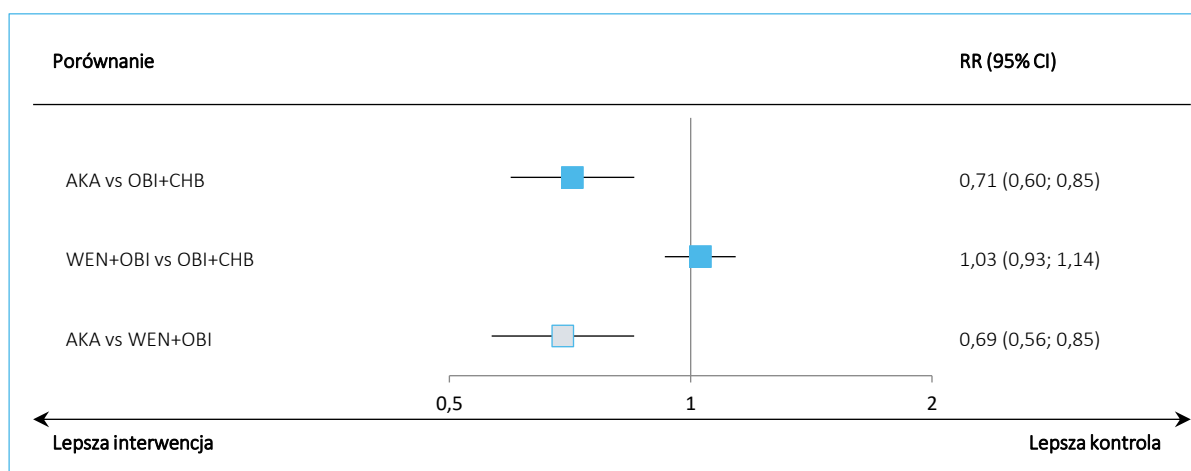
* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ELEVATE-TN* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie otrzymującej leczenie akalabrutynibem w monoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej OBI+CHB, natomiast w badaniu *CLL14* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami WEN-OBI i OBI+CHB w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń niepożądanych. Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem WEN+OBI: RR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 5). Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wykres 11. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



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

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego akalabrutynibu i wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs).

Tabela 88. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	1,45 (1,02; 2,08) p = 0,0394	0,10 (0,01; 0,19) NNH = 11 (6; 142) p = 0,0349
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	104/212 (49,1%)	90/214 (42,1%)	1,17 (0,95; 1,44) p = 0,1482	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1459
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	1,25 (0,83; 1,88)	0,03 (-0,10; 0,16)

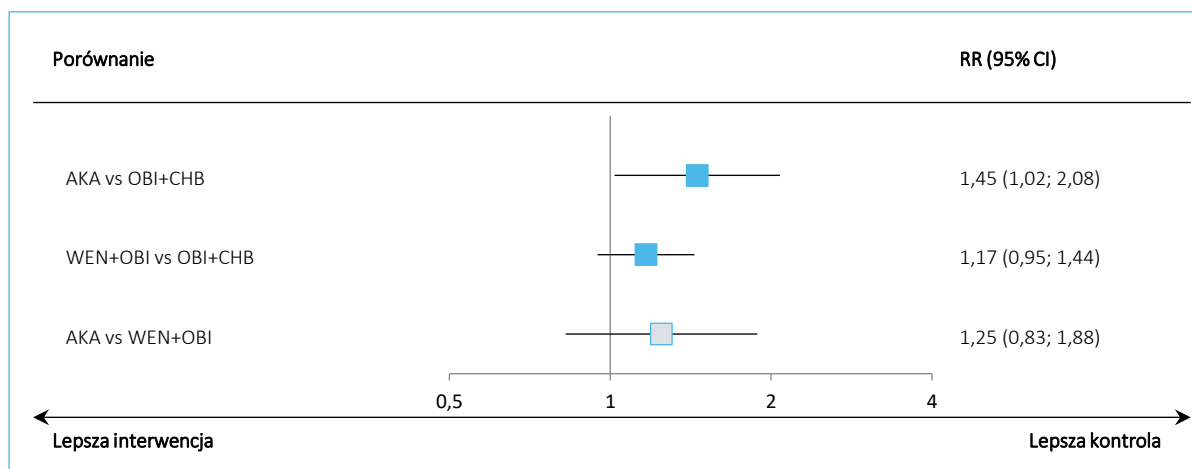
* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ELEVATE-TN* obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu akalabrutynibu, w porównaniu z leczeniem kontrolnym OBI+CHB, ale w badaniu *CLL14* różnice pomiędzy grupami WEN+OBI oraz OBI+CHB nie były znamienne, choć również wskazywały na wzrost ryzyka SAEs po zastosowaniu ocenianej interwencji. W porównaniu pośrednim akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy tymi interwencjami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR = 1,25 (95% CI: 0,83; 1,88). Wyniki oceny podsumowano na wykresie poniżej.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wykres 12. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: SAEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



9.6.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny ryzyka zakończenia leczenia w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych dla porównania pośredniego schematów AKA oraz WEN+OBI.

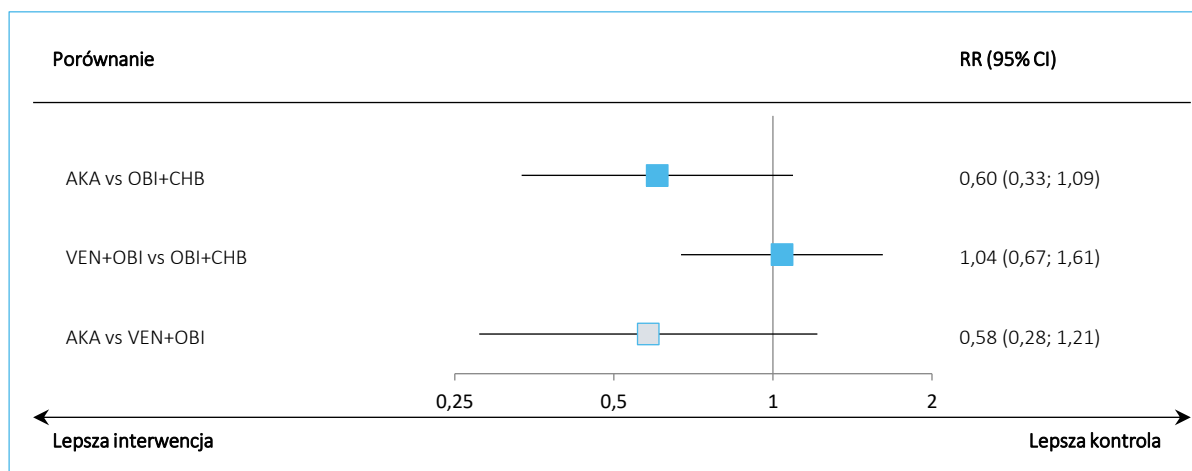
Tabela 89. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%)	0,60 (0,33; 1,09) p = 0,0949	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0911
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	34/212 (16,0%)	33/214 (15,4%)	1,04 (0,67; 1,61) p = 0,8611	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8611
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	0,58 (0,28; 1,21)	-0,06 (-0,16; 0,03)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ocenianymi interwencjami, w porównaniu do terapii kontrolnej – skojarzenia obinutuzumabu z chlorambucylem. Również wynik porównania pośredniego wskazywał na podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs po stronie akalabrutynibu i wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem: RR = 0,58 (95% CI: 0,28; 1,21). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja ogółem, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



10 Akalabrutynib vs ibrutynib + wenetoklaks – porównanie pośrednie Buchera

10.1 Opis metodyki włączonych badań

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA vs IBR+WEN. W porównaniu pośrednim akalabrutynibu (AKA) oraz ibrutynibu skojarzonego z wenetoklaksem (IBR+WEN) wykorzystano dwa badania kliniczne: po stronie akalabrutynibu użyto danych z badania *ELEVATE-TN*, natomiast po stronie ibrutynibu – dane z badania *GLOW*. W badaniach tych interwencje porównywano z tym samym komparatorem (OBI+CHB), co umożliwiło wykonanie porównania pośredniego. Po stronie badania *ELEVATE-TN* wykorzystano dane przedstawione w głównej publikacji dla tego badania (*Sharman 2020*), a także dane z dodatkowych publikacji i doniesień prezentujących wyniki w późniejszych okresach obserwacji (publikacja *Sharman 2022*, doniesienia *Sharman 2022a*, *Sharman 2023a*). Natomiast po stronie badania *GLOW*, wykorzystano dane z głównej publikacji (*Kater 2022*) oraz dane z publikacji *Niemann 2023* (wyniki po 4 latach obserwacji).

Szczegóły metodyki obu badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Porównanie metodyki badań *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*, wykorzystanych w porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ELEVATE-TN</i>	superiority	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 28,3 miesięcy (główna analiza)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 ▪ OBI+CHB: 177 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność: ITT ▪ bezpieczeństwo: choroby otrzymujący ≥ 1 dawki leku 	142 (w 18 krajach, w tym 9 ośrodków w Polsce)	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>GLOW</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2;B0;W1)	mediana 27,7 (zakres: 1,7-33,8) (główna analiza)	tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IBR+WEN: 106 ▪ OBI+CHB: 105 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ skuteczność: ITT ▪ bezpieczeństwo: choroby otrzymujący ≥ 1 dawki leku 	67 (14 krajów, w tym ośrodki w Polsce)	Janssen

Obydwa omawiane badania kliniczne, *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*, zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *superiority*, co oznacza, że w obu przypadkach celem było wykazanie wyższości badanej terapii nad porównywanym leczeniem kontrolnym, które w obu badaniach stanowiła terapia OBI+CHB. Obie próby były badaniami klinicznymi 3 fazy prowadzonymi bez zaślepienia i charakteryzowały się podobną jakością, przez co uzyskały 3/5 punktów w skali Jadad (punkty odjęto za brak zaślepienia). Badanie *ELEVATE-TN* charakteryzowało się medianą okresu obserwacji wynoszącą 28,3 miesiąca dla głównej analizy, co było zbliżoną wartością do okresu obserwacji dla głównej analizy raportowanej w badaniu *GLOW*, gdzie mediana okresu obserwacji była wynosiła 27,7 miesiąca, z zakresem od 1,7 do 33,8 miesiąca. Oba badania oceniły moc badania jako wystarczającą do testowania założonych hipotez.

W badaniu *ELEVATE-TN* randomizacji poddano 179 pacjentów do grupy otrzymującej akalabrutynib (AKA) i 177 pacjentów do grupy otrzymującej obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB). Z kolei w badaniu *GLOW* randomizacji poddano 106 pacjentów do grupy otrzymującej ibrutinib z wenetoklaksem (IBR+WEN) oraz 105 pacjentów do grupy OBI+CHB. W obu badaniach przyjęto podejście analizy typu intention-to-treat (ITT) dla oceny skuteczności, co oznacza ocenę wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji. Analiza bezpieczeństwa była przeprowadzana wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia w obu próbach. Oba badania były próbami wieloośrodkowymi, przy czym liczba ośrodków uczestniczących w badaniu *ELEVATE-TN* była ponad dwukrotnie wyższa: badanie przeprowadzono w 142 ośrodkach zlokalizowanych w 18 krajach, w tym 9 ośrodków znajdowało się w Polsce, z kolei badanie *GLOW* przeprowadzono w 67 ośrodkach zlokalizowanych w 14

krajach, w tym również w Polsce (nie podany liczby ośrodków w Polsce, ale wiadomo, że w badaniu wzięło udział 22 chorych z polskich ośrodków). Badanie *ELEVATE-TN* było sponsorowane przez firmę Acerta Pharma, będącą członkiem grupy AstraZeneca, natomiast badanie *GLOW* było sponsorowane przez firmę Janssen.

Głównym punktem końcowym ocenianych badań było przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji), natomiast w ramach dodatkowych punktów końcowych oceniano przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, obecność minimalnej choroby resztkowej, czas do następnej linii leczenia oraz jakość życia (w badaniu *ELEVATE-TN*). W badaniach oceniano również bezpieczeństwo stosowanego leczenia. W porównaniu pośrednim uwzględniono najważniejsze punkty końcowe: PFS, OS, obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), a także bezpieczeństwo – dyskusję odnośnie selekcji punktów końcowych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconemu zakresowi prowadzonych analiz, poniżej.

Do badania *ELEVATE-TN* wstępnie w wyniku skryningu zakwalifikowano 675 pacjentów, z czego 140 pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia – do randomizacji zakwalifikowano więc 535 pacjentów. Spośród nich 179 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem, 179 do grupy otrzymującej akalabrutynib w monoterapii, a 177 do grupy otrzymującej obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Z kolei, do badania *GLOW* zakwalifikowano wstępnie 263 pacjentów, przy czym na etapie skryningu 52 pacjentów wykluczono z badania (z powodu niespełnienia przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia). Do randomizacji zakwalifikowano więc 211 pacjentów, z czego 106 przydzielono do grupy otrzymującej ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem, a 105 do grupy otrzymującej chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem. Przeływ pacjentów w obu badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Przeływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN (*ELEVATE-TN*, *GLOW*).

Etap badania/analizowana grupa	<i>ELEVATE-TN</i>	<i>GLOW</i>
Skryning	675	263
Pacjenci wykluczeni na etapie skryningu	140 (20,7%)	52 (19,8%)
Pacjenci poddani randomizacji (ITT)	535 [^] (79,3%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 ▪ OBI+CHB: 177 	211 (80,2%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ IBR+WEN: 106 (50,2%) ▪ OBI+CHB: 105 (49,8%)
Pacjenci nie otrzymujący przepisane go leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 1 (0,6%) ▪ OBI+CHB: 8 (4,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 0 (0,0%) ▪ OBI+CHB: 0 (0,0%)

Etap badania/analizowana grupa	ELEVATE-TN	GLOW
Pacjenci otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku ocenianego w badaniu (populacja oceny bezpieczeństwa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 179 (100%^{^^}) ▪ OBI+CHB: 169 (95,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IBR+WEN: 106 (50,2%) ▪ OBI+CHB: 105 (49,8%)
Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 36 (20,1%) ▪ OBI+CHB: 32 (18,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IBR+WEN: 24 (22,6%) ▪ OBI+CHB: 5 (4,8%)
Utrata chorych z obserwacji (<i>lost to follow up</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AKA: 1 (0,6%) ▪ OBI+CHB: 1 (0,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEN+OBI: 0 (0,0%) ▪ OBI+CHB: 0 (0,0%)

[^] w badaniu obecna była jeszcze grupa 179 pacjentów otrzymujących akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem, która nie była uwzględniana w niniejszej analizie;

^{^^} 178 pacjentów przydzielonych do grupy AKA + 1 pacjent przydzielony początkowo do grupy AKA+OBI, który ostatecznie otrzymał jedynie AKA.

W badaniu *ELEVATE-TN*, w grupie przydzielonej do leczenia akalabrutynibem tylko jeden pacjent nie otrzymał leczenia (z powodu wycofania zgody na udział w badaniu), natomiast w grupie przydzielonej do terapii kontrolnej obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem leczenia nie otrzymało 8 pacjentów (z powodu wycofania zgody u 5 chorych, zgonu 2 pacjentów oraz braku spełnienia kryteriów włączenia u 1 chorego). W badaniu tym populację ITT stanowiło więc 179 chorych w grupie akalabrutynibu vs 177 chorych w grupie kontrolnej, natomiast grupę oceny bezpieczeństwa odpowiednio 179 vs 169 chorych (jeden pacjent początkowo przypisany do grupy akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem nie otrzymał obinutuzumabu i został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa akalabrutynibu). W badaniu *GLOW* natomiast wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia, więc ocenę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

W grupie akalabrutynibu stosowanego w monoterapii w badaniu *ELEVATE-TN* leczenie przerwało 36 pacjentów: głównymi przyczynami były zdarzenia niepożądane (16 chorych), progresja choroby (7 pacjentów), decyzja badacza (5 chorych) oraz zgon (3 pacjentów). Z kolei w grupie kontrolnej leczenie przerwało 32 chorych: głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (25 chorych) oraz progresji choroby (3 pacjentów). W obu opisywanych grupach badania utracono z obserwacji po jednym pacjencie. W badaniu *GLOW* natomiast w grupie interwencji leczenie przerwało 24 pacjentów, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych (11 chorych, w tym 3 zmarłych z powodu AEs), zgonu (4 pacjentów), a także odmowy dalszego udziału w badaniu (4 pacjentów). W grupie kontrolnej tego badania leczenie przerwało z kolei jedynie 5 pacjentów – najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych (2 pacjentów), a w dalszej kolejności z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, progresji choroby lub decyzji lekarza (po 1 pacjencie).

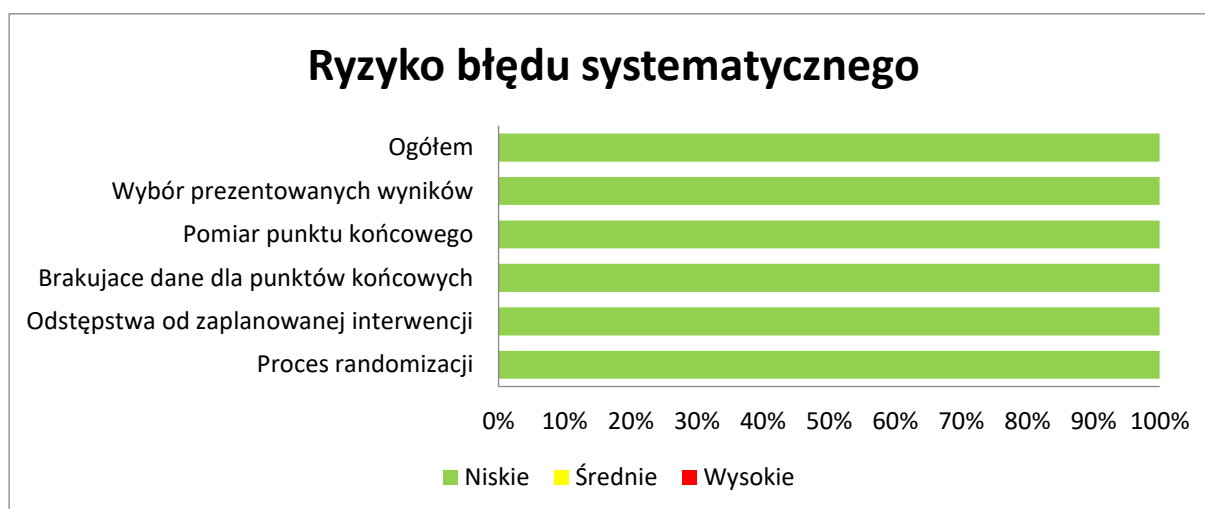
W tabeli poniżej podsumowano ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w analizowanych badaniach, w zakresie punktów końcowych uwzględnianych w porównaniu pośrednim. Ocenę przeprowadzono przy wykorzystaniu skali ROB2. W obu badaniach przypisano dla każdego punktu końcowego taką samą ocenę, więc ocenę przedstawiono ogólnie dla danego punktu końcowego, bez podziału na poszczególne badania.

Tabela 92. Podsumowanie oceny jakości badań *ELEVATE-TN* oraz *GLOW* według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

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

Zarówno badanie *ELEVATE-TN*, jak i próba *GLOW* były randomizowanymi badaniami klinicznymi prowadzonymi bez zaślepienia. Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo w obu tych badaniach, z wykorzystaniem komputerowo generowanych kodów randomizacji i procesu randomizacji prowadzonego centralnie, przy użyciu interaktywnego systemu internetowego. Ryzyko wynikające z metody procesu randomizacji w badaniu uznano więc za niskie. W obu badaniach analizowano pacjentów w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji, przy czym ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania – pacjenci tacy stanowili znaczną większość populacji poddanej randomizacji (ponad 95% w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 100% w badaniu *GLOW*), więc ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w wyniku odstępstw od zaplanowanej interwencji oraz brakujących danych dla ocenianych punktów końcowych uznano za niskie. Przeżycie całkowite było obiektywnym punktem końcowym, natomiast ocenę progresji choroby oraz odpowiedzi w obu badaniach prowadzono według takich samych kryteriów (iwCLL) i ocena wykonywana była przez niezależną komisję – w związku z tym, pomiar punktów końcowych w obu badaniach uznano za prawidłowy, a ryzyko związane z pojawieniem się błędów systematycznych związanych z procesem pomiaru – za niskie. W obu badaniach wyniki raportowano poprawnie i nie odnaleziono informacji pozwalających podejrzewać wybiórcze ich raportowanie, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w związku z tym aspektem oceny było uznane za niskie. Ogółem, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych oceniono w obu badaniach na niskie (w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim). Wyniki oceny podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Podsumowanie oceny jakości badań *ELEVATE-TN* oraz *GLOW* według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



10.2 Charakterystyka włączonej populacji

10.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Najważniejsze kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Kryteria	<i>ELEVATE-TN</i>	<i>GLOW</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej kryteria diagnostyczne (iwCCL) ▪ Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iwCCL 2008 dla rozpoczęcia leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL) spełniające kryteria iwCCL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>) ▪ Aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCCL ▪ Mierzalna węzłowa postać choroby (potwierdzona w tomografii komputerowej, TK), definiowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny $> 1,5$ cm w najdłuższej średnicy
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> • \geq w wieku ≥ 65 lat lub • $>$ w wieku > 18 i < 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> • wieku ≥ 65 lat lub • w wieku od 18 do 64 lat i posiadający co najmniej jedną z następujących cech:

Kryteria	ELEVATE-TN	GLOW
	<ul style="list-style-type: none"> - wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6 - klirens kreatyniny 30-69 ml/min (wg wzoru Cockcroft-Gaulta) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stan sprawności wg ECOG 0-2 ▪ Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek ▪ Stan zdrowia umożliwiający leczenie ambulatoryjnej, odpowiednią diagnostykę laboratoryjną oraz ocenę radiologiczną ▪ Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych ▪ Odpowiednia antykoncepcja w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym 	<ul style="list-style-type: none"> - wynik skali CIRS (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) > 6 punktów - klirens kreatyniny (CrCl) < 70 ml/min szacowany wg wzoru Cockcrofta-Gaulta <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stan ogólny wg skali sprawności ECOG ≤ 2 ▪ Odpowiednia czynność narządów ▪ Czas protrombinowy / znormalizowany współczynnik międzynarodowy (INR) <1,5 x ULN oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) <1,5 x ULN (jeśli nieprawidłowe wyniki nie są związane z zaburzeniami krzepnięcia lub skazą krwotoczną) ▪ Uczestnik musi podpisać świadomą zgodę (ICF) potwierdzającą, że rozumie cel i procedury wymagane w badaniu. Uczestnicy muszą być zdolni i chętni do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole ▪ Kobiety w wieku rozrodczym muszą przed badaniem uzyskać negatywny wynik wysokiego testu ciążyowego z krwi (beta-hCG-podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) lub moczu ▪ Odpowiednia antykoncepcja w przypadku kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym

Kryteria wykluczenia	
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona) ▪ Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej <i>in situ</i> (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją ▪ Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN ▪ Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub stwierdzenie w wywiadzie lub aktualne podejrzenie zespołu Richtera ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna płamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika) ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w ciągu 1 tygodnia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe z powodu CLL lub SLL ▪ Obecność delecji del(17p) lub znanej mutacji TP53 ▪ Rozległy zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego ▪ Znane zaburzenia krzepnięcia krwi (np. choroba von Willebranda lub hemofilia) ▪ Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub podejrzenie zespołu Richtera ▪ Wynik w skali CIRS wynoszący 4 punkty dla pojedynczego narządu/układu (badanie ocenia wpływ chorób współistniejących). Wyjątkiem jest układ wzroku, słuchu, nosa, gardła i krtani. Ograniczenia w tych układach nie wpływają na wykluczenie o ile nie zaburzają one zdolności do przyjmowania leczenia w ramach badania ▪ Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość (wynik dodatni testu Coombsa w przypadku braku hemolizy nie jest kryterium wykluczenia) ▪ Przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w dawce powyżej 20 mg prednizonu lub jego odpowiednika dziennie w okresie 7 dni

Kryteria	ELEVATE-TN	GLOW
	<p>przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak steryd wziewny stosowany w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących: • Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego • Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry • Odpowiednio leczony rak szyjki macicy <i>in situ</i> bez obecnych objawów choroby ▪ Poważna choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakakolwiek choroba serca lub 4 wg NYHA lub QTc >480 ms podczas skryningu ▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit ▪ Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylnie leczenie przeciwniekcyjne ▪ Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie ▪ Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku ▪ Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C: 	<p>przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Występowanie innych nowotworów złośliwych w przeszłości, z wyjątkiem: • nowotworu leczonego radykalnie, bez oznak aktywnej choroby przez ≥ 24 miesiące przed randomizacją; • odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak lub plamy soczewicowatej złośliwej bez oznak choroby; • odpowiednio leczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i> bez oznak choroby • nowotworu uznanego za wyleczony z minimalnym ryzykiem nawrotu ▪ Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w okresie 4 tygodni przed randomizacją. ▪ Występowanie w przeszłości schorzeń nerek, układu nerwowego, psychicznych, endokrynologicznych, metabolicznych, immunologicznych lub wątroby, które w opinii badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział uczestnika w badaniu. ▪ Czynna, istotna klinicznie niewydolność wątroby klasy B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha. ▪ Niekontrolowana, czynna infekcja ogólnoustrojowa lub jakiekolwiek schorzenie zagrażające życiu, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów, które zdaniem badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu uczestnika lub narazić wyniki badania na nadmierne ryzyko. ▪ Niezdolność lub trudności w połykaniu kapsułek/tabletek, zespół złego wchłaniania lub jakiekolwiek schorzenie lub stan chorobowy istotnie wpływające na czynność przewodu pokarmowego. ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w okresie 6 miesięcy przed randomizacją. ▪ Aktywna, istotna klinicznie choroba układu krążenia, taka jak: niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca klasy 3 lub 4 według klasyfikacji NYHA, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna lub ostry zespół wieńcowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. ▪ Stosowanie antykoagulantów z grupy warfaryny lub równoważnych antagonistów witaminy K (np. fenpropakumonu), a także trwające leczenie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Kryteria	ELEVATE-TN	GLOW
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anty-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B ▪ Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C ▪ Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją ▪ Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda) ▪ Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenpropakumonem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku ▪ Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; desklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol) ▪ Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A ▪ Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem ▪ Ciąża lub karmienie piersią ▪ Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu ▪ Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodatni wynik testu na HIV w przeszłości lub w badaniu przesiewowym. ▪ Uczestnicy z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), antygen powierzchniowy HBsAg lub przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) muszą mieć ujemny wynik PCR przed włączeniem do badania. Osoby z dodatnim wynikiem PCR zostaną wykluczone. ▪ Znana alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej lub rasburrykazę. ▪ Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie udziału w badaniu lub do 1 miesiąca po otrzymaniu ostatniej dawki wenetoklaksu, do 3 miesięcy po ostatniej dawce ibrutinibu, 6 miesięcy po ostatniej dawce chlorambucylu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu. ▪ Mężczyźni, którzy planują spłodzić dziecko podczas udziału w tym badaniu lub w ciągu 90 dni po ostatniej dawce jakiegokolwiek leku badanego.

Do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci wymagającej leczenia, według kryteriów iwCLL. W badaniu *GLOW* wymagano dodatkowo mierzalnych zmian w węzłach chłonnych. Badania uwzględniły dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia chorobą, takie jak wynik CIRS > 6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min (w przypadku wieku 65 lat i więcej, dodatkowe kryteria nie były wymagane). Uwzględnieni pacjenci musieli się charakteryzować odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby oraz nerek, wyrazić zgodę na udział w badaniach oraz, w przypadku osób w wieku rozrodczym, wyrazić

zgodę na stosowanie uznanej metody antykoncepcji. W obu badaniach zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów.

W badaniach wykluczano głównie pacjentów z innymi istotnymi schorzeniami klinicznymi, a także z innymi typami nowotworów, z wyjątkiem wyleczonych nowotworów na 3 lata przed badaniem bez objawów wznowy oraz właściwie leczonych i kontrolowanych niektórych łagodnych nowotworów. Wykluczono również pacjentów ze stanami klinicznymi lub chorobami współtowarzyszącymi, które mogły zaburzać wyniki badania lub zagrażać bezpieczeństwu pacjentów biorącym w nim udział. W obu próbach wykluczano również kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Istotną różnicę w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań stanowiło wykluczenie z badania *GLOW* pacjentów z delecją del(17p), lub znaną mutacją TP53 przed badaniem (mutacje genu TP53 wykryte w trakcie badania nie wykluczały udziału pacjenta). Dla porównania, w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniano chorych z delecją del(17p) i/lub mutacją TP53, analizując wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności tej delecji lub mutacji genu TP53. Różnice te mogą stanowić ograniczenie możliwości porównania obu interwencji w ramach całej populacji analizowanych w badaniach, jednak ograniczenia te mogą zostać zminimalizowane w zestawieniu podgrupy chorych bez delecji/mutacji genu TP53 badania *ELEVATE-TN* z całą populacją badania *GLOW*.

Ogółem, poza wspomnianymi różnicami, kryteria włączenia pacjentów do obu badań były bardzo podobne, co zmniejsza ryzyko wystąpienia heterogeniczności analizowanych badań, tym samym zwiększając wiarygodność prowadzonego porównania pośredniego.

10.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze charakterystyki wyjściowe pacjentów uczestniczących w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Tabela 94. Wybrane wyjściowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Badanie	Interwencja (AKA w <i>ELEVATE-TN</i> oraz IBR+WEN w <i>GLOW</i>)	Kontrola (OBI+CHB)
	Mediana wieku (IQR) [lata]	
<i>ELEVATE-TN</i>	70,0 (66,0; 75,0)	71,0 (67,0; 76,0)
<i>GLOW</i>	Średnia: 71,0 (zakres: 47-93)	Średnia: 71,0 (zakres: 57-88)

Badanie	Interwencja (AKA w <i>ELEVATE-TN</i> oraz IBR+WEN w <i>GLOW</i>)	Kontrola (OBI+CHB)
Wiek ≥ 75 lat n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	50/179 (27,9%)	52/177 (29,4%)
<i>GLOW</i>	35/106 (33,0%)	37/105 (35,2%)
Płeć męska, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	68/179 (38,0%)	71/177 (40,1%)
<i>GLOW</i>	59/106 (55,7%)	63/105 (60,0%)
Stopień sprawności ECOG 0-1, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	165/179 (92,2%)	167/177 (94,4%)
<i>GLOW</i>	93/106 (87,7%)	93/105 (88,6%)
Status IGHV – zmutowane, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	58/179 (32,4%)	59/177 (33,3%)
<i>GLOW</i>	27/106 (25,5%)	27/105 (25,7%)
Status IGHV – niezmutowane, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	119/179 (66,5%)	116/177 (65,5%)
<i>GLOW</i>	55/106 (51,9%)	54/105 (51,4%)
Status genu TP53 – delekcje i/lub mutacje, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	23/179 (12,8%)	25/177 (14,1%)
<i>GLOW</i>	7/106 (6,6%) [pacjenci z mutacjami TP53]	2/105 (1,9%) [pacjenci z mutacjami TP53]
Status genu TP53 – brak delekcji i/lub mutacji, n/N (%)		
<i>ELEVATE-TN</i>	156/179 (87,2%)	152/177 (85,9%)
<i>GLOW</i>	99/106 (93,4%)	103/105 (98,1%)
Wynik skali CIRS [punkty]		
<i>ELEVATE-TN</i>	Mediana: 6,0 (IQR: 3,0; 8,0) N = 115	Mediana: 5,5 (IQR: 4,0; 8,0) N = 118
<i>GLOW</i>	Średnia: 9 (zakres: 1-20)	Średnia: 8 (zakres: 0-22)
Klirens kreatyniny [ml/min]		
<i>ELEVATE-TN</i>	Mediana: 75,0 (IQR: 58,0; 98,0)	Mediana: 70,0 (IQR: 55,0; 90,0)
<i>GLOW</i>	Średnia: 66,5 (zakres: 34,0-168,1)	Średnia: 63,2 (zakres: 32,3-180,9)

Oba badania uwzględniały głównie starszych pacjentów – mediany (lub średnie w badaniu *GLOW*) wynosiły około 70-71 lat i od 27% do 35% uczestników miało przynajmniej 75 lat. Badania różniły się rozkładem płci – w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono więcej kobiet niż mężczyzn (których było około 38-40%), natomiast w badaniu *GLOW* mężczyźni stanowili większość (55-60%). Populacja badania *GLOW* była bardziej obciążona występującymi dodatkowo schorzeniami – średni wynik skali CIRS wynosił w tym

badaniu 8-9 punktów, podczas gdy w badaniu *ELEVATE-TN* raportowana mediana wynosiła od 5,5-6,0 punktów. W obu badaniach przeciętny klirens kreatyniny wynosił powyżej 60 ml/min – mediana w badaniu *ELEVATE-TN* wynosiła 70,0-75,0, natomiast średnia wartość w badaniu *GLOW* była nieco niższa i wynosiła 63-67 ml/min. Pomimo obciążenia dodatkowymi chorobami, większość pacjentów biorących udział w obu badaniach miała dobrą sprawność – 92-94% chorych w badaniu *ELEVATE-TN* miało stopień sprawności według skali ECOG 0-1, natomiast w badaniu *GLOW* odsetek chorych z taką oceną wynosił około 88-89%.

W obu badaniach pacjenci ze zmutowanymi IGHV stanowili mniejszość ocenianej populacji, ale w przypadku badania *GLOW* odsetek takich pacjentów był niższy, niż w badaniu *ELEVATE-TN* (około 25% vs 33%). Z kolei, pacjenci z brakiem delecji i/lub mutacji genu TP53 stanowili większość populacji obu badań – w przypadku badania *GLOW* pacjenci z mutacją i/lub delecją genu TP53 byli wykluczani z analizy, ale chorzy ze stwierdzoną mutacją już w trakcie badania pozostawali w nim, stąd udział pacjentów bez mutacji i/lub delecji wynosił 93-98%. W badaniu *ELEVATE-TN* z kolei odsetki pacjentów z brakiem mutacji/delecji TP53 wynosiły około 86-87% w obu analizowanych grupach.

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

W tabeli poniżej podsumowano charakterystykę interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim (*ELEVATE-TN* oraz *GLOW*). W próbie *ELEVATE-TN* interwencją stanowił akalabrutynib podawany w monoterapii (drugą grupę interwencji ocenianą w badaniu stanowiło skojarzenie akalabrutynibu z obinutuzumabem i nie była ona oceniana w niniejszej analizie), natomiast w badaniu *GLOW* interwencją stanowiło podanie ibrutynibu z wenetoklaksem.

Tabela 95. Interwencje stosowane w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim akalabrutynibu z ibrutynibem skojarzonym z wenetoklaksem.

Badanie	Opis interwencji
<i>ELEVATE-TN</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: akalabrutynib w monoterapii ▪ Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem ▪ Czas leczenia: leczenie prowadzono w cyklach trwających 28 dni, akalabrutynib podawano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, leczenie kontrolne planowano na 6 cykli; pacjenci z progresją w trakcie leczenia w grupie kontrolnej mogli przechodzić na terapię akalabrutynibem (<i>cross-over</i>) ▪ Dawkowanie:

Badanie	Opis interwencji
GLOW	<ul style="list-style-type: none"> • Akalabrutynib: podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy dziennie, do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności • Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia następnie 1000 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6 • Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu (łącznie 6 cykli) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem ▪ Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem ▪ Czas leczenia: w obu grupach leczenie prowadzono w 28 dniowych cyklach ▪ Dawkowanie: • Ibrutynib: podawany doustnie w dawce 420 mg raz dziennie, przez pierwsze 3 cykle podawany w monoterapii, następnie przez 12 cykli w skojarzeniu z wenetoklaksem • Wenetoklaks: podawano doustnie od 4 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni (4 cyklu leczenia) we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50,100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie (od 5 cyklu leczenia) w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia łącznie 12 cykli leczenia (ogólnie podawany od 4 do 15 cyklu leczenia) • Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 100 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6 • Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu, przez 6 cykli ▪ Pacjenci z obu grup, po ukończeniu zaplanowanego leczenia, w przypadku progresji choroby oraz z aktywną chorobą wymagającą leczenia mogli otrzymać leczenie ibrutynibem w monoterapii

W próbie *ELEVATE-TN* akalabrutynib stosowano bez ustalonego czasu leczenia – lek podawano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, w dawce 100 mg dwa razy dziennie w postaci doustnej tabletki. W badaniu *GLOW* oceniano z kolei skuteczność terapii ibrutynibem skojarzonym z wenetoklaksem, które podawano w ustalonej z góry liczbie cykli (łącznie 15) – ibrutynib stosowano w monoterapii przez pierwsze 3 cykle, natomiast od 4 cyklu podawano go razem z wenetoklaksem (terapię skojarzoną podawano więc łącznie przez 12 cykli). Oba leki stosowano doustnie – ibrutynib w dawce 420 mg, natomiast wenetoklaks w docelowej dawce 400 mg (w pierwszym cyklu podania tego leku dawkę stopniowo zwiększano od 50 do 400 mg).

W obu badaniach, grupę kontrolną stanowiła terapia obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem (OBI+CHB). W obu próbach terapia ta stosowana była w większości tak samo: chorzy otrzymywali obinutuzumab dożylnie przez 6 cykli w docelowej dawce 1000 mg, natomiast chlorambucyl stosowano w

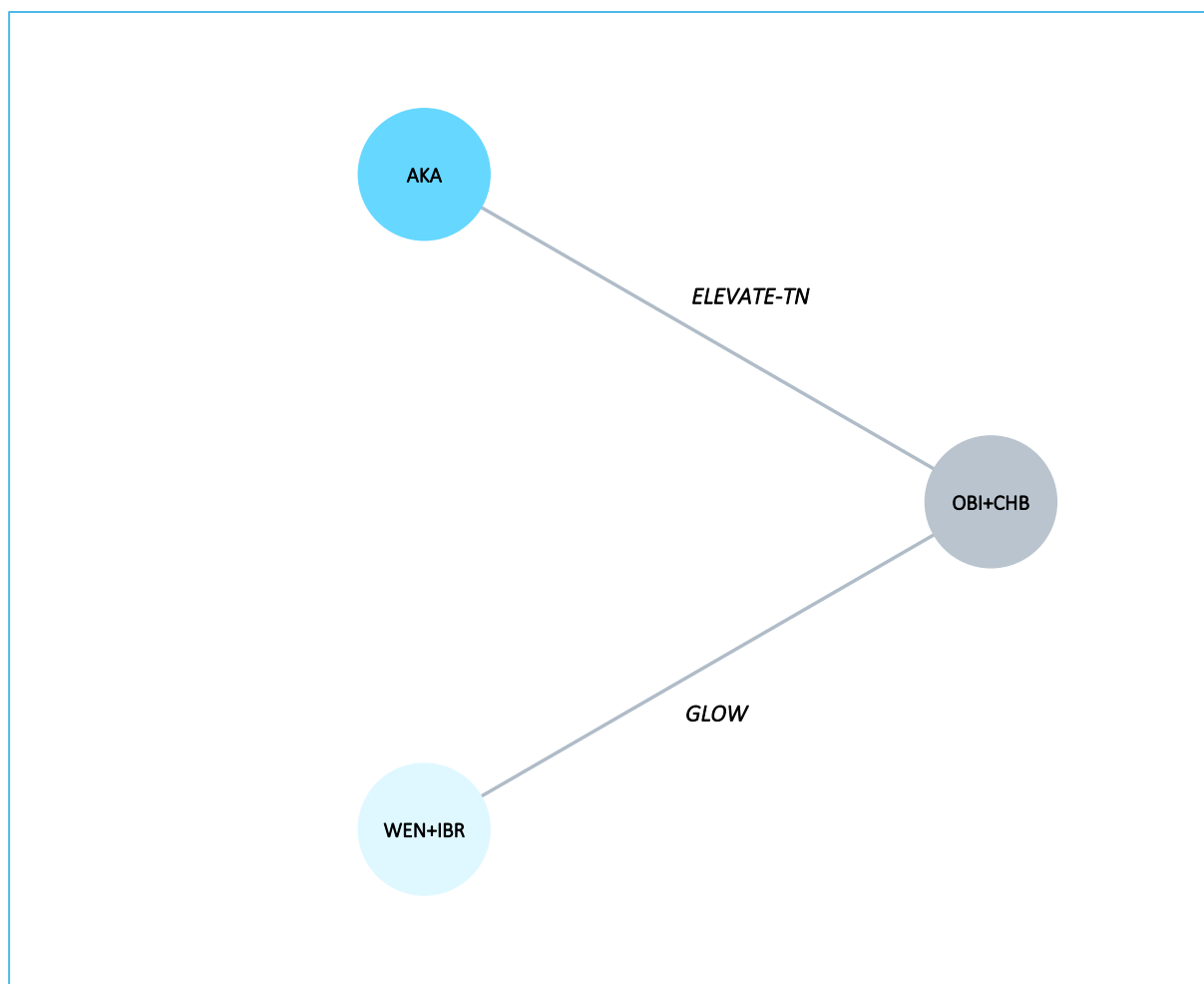
dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu leczenia, również przez 6 cykli. W obu badaniach każdy cykl leczenia trwał 28 dni.

W próbie *ELEVATE-TN* dozwolono przejście chorych z grupy kontrolnej na akalabrutynib, po wystąpieniu progresji potwierdzonej przez niezależną komisję. Z kolei, w badaniu *GLOW* nie podano, by pacjenci mogli zmieniać przypisaną interwencję w trakcie zaplanowanej terapii, ale po ukończeniu zaplanowanych cykli leczenia, pacjenci z progresją choroby i aktywną chorobą wymagającą leczenia według kryteriów iwCLL mogli otrzymać dalsze leczenie w postaci monoterapii ibrutynibem.

10.4 Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch badań (*ELEVATE-TN*, *GLOW*) i tylko jednego wspólnego komparatora (obinutuzumabu skojarzonego z chlorambucylem), w analizie wykorzystano prostą metodę porównania pośredniego Buchera (szczegóły przedstawiono w rozdziale poświęconemu metodom statystycznym wykorzystanym w niniejszym raporcie). Zależności pomiędzy analizowanymi interwencjami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Zależność pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



Głównym punktem końcowych badań było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. W obu badaniach, w ramach głównych analiz rozpatrywano PFS w ocenie niezależnej komisji. W badaniach oceniano również przeżycie całkowite, które również uwzględniono w prowadzonym porównaniu pośrednim – pacjenci z CLL charakteryzują się wieloletnim przeżyciem, więc dane odnośnie przeżycia całkowitego nie były dojrzałe i nawet w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji, mediany przeżycia nie były osiągnięte. W ramach porównania pośredniego uwzględniono również ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), rozumianej jako spełnienie kryteriów co najmniej odpowiedzi częściowej na leczenie. W ramach porównania pośredniego oceniono również najbardziej istotne kategorie zdarzeń niepożądanych – uwzględniono ryzyko pojawienia się jakiegokolwiek zdarzeń ogółem oraz w stopniu nasilenia 3 lub 4, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, oraz AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Wybór punktów końcowych dla porównania pośredniego był zasadny – w odnalezionych analizach MAIC oraz opracowaniach wtórnych, w ramach

prowadzonych porównań pośrednich również głównie oceniano PFS, a także oceniano przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo, rzadziej prezentując również wyniki dla oceny odpowiedzi na leczenie.

W obu badaniach definicję progresji choroby (oraz odpowiedzi na leczenie) przyjęto według kryteriów organizacji iwCLL z 2008 roku i szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 96. Definicje odpowiedzi na leczenie/progresji choroby stosowane w badaniu *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

<i>ELEVATE-TN</i>	<i>GLOW</i>
Kryteria odpowiedzi na leczenie	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź całkowita (CR): <ul style="list-style-type: none"> • Limfocyty krwi obwodowej < $4 \times 10^9/L$ (4000/μl) • Brak istotnej limfadenopatii (węzły ≤ 15 mm w najdłuższym wymiarze lub jakiegokolwiek pozawęzłowej choroby) w badaniu przedmiotowym i tomografii komputerowej • Brak hepatomegalii określonej jako powiększenie wątroby w badaniu poniżej łuku żebrowego. Hepatomegalia uznawana za związaną z CLL definiowana jest jako >3 cm w pomiarze poniżej łuku żebrowego • Brak splenomegalii w badaniu przedmiotowym, określonej jako powiększenie śledziony w pomiarze poniżej łuku żebrowego; wyczuwalna palpacyjnie śledziona (dowolnego rozmiaru) uznawana jest za związaną z CLL • Brak objawów chorobowych lub ogólnoustrojowych • Wartości morfologii krwi powyżej następujących wartości: neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/μl) (bez czynników wzrostu), płytki $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/μl) (bez transfuzji płytek lub czynników wzrostu), hemoglobina ≥ 110 g/L (11 g/dl) (bez transfuzji krwi lub erytropoetyny) • Szpik kostny co najmniej normkomórkowy dla danego wieku, < 30% udziału limfocytów wśród komórek jądrzastych, brak obecnych grudek limfoidalnych. ▪ Odpowiedź częściowa (PR): <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej w porównaniu z wartością sprzed leczenia, oraz spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 50\%$ zmniejszenie limfadenopatii (suma najdłuższych wymiarów do 6 największych węzłów chłonnych w badaniu fizykalnym i $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynu średnic do 6 największych węzłów chłonnych mierzonych w tomografii komputerowej); oraz brak dalszego powiększenia któregośkolwiek powiększonego węzła chłonnego i brak nowych powiększonych węzłów chłonnych. Dla małych węzłów chłonnych (≤ 2 cm średnicy) wzrost poniżej 25% nie jest uznawany za istotny ○ $\geq 50\%$ zmniejszenie powiększenia wątroby, jeśli była powiększona na początku, oceniane w badaniu fizykalnym ○ $\geq 50\%$ zmniejszenie powiększenia śledziony, jeśli była powiększona na początku, oceniane w badaniu fizykalnym • Oraz spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (1500/μl) (bez czynników wzrostu) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia ○ Płytki $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/μl) (bez transfuzji płytek lub czynników wzrostu) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia ○ Hemoglobina ≥ 110 g/L (11 g/dl) (bez transfuzji krwi lub erytropoetyny) lub $\geq 50\%$ wzrost w porównaniu z wartością sprzed leczenia ▪ Choroba stabilna: została zdefiniowana jako brak CR/PR, przy równoczesnym braku progresji choroby 	

ELEVATE-TN	GLOW
Kryteria progresji choroby	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wzrost bezwzględnej liczby krążących limfocytów o $\geq 50\%$, do poziomu co najmniej $5 \times 10^9/L$ ▪ Pojawienie się nowych, wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym węzłów chłonnych (o najdłuższej średnicy > 15 mm) lub nowej zmiany pozawęzłowej (bez względu na wielkość) ▪ Wzrost średnicy największego wymiaru każdej wcześniej stwierdzonej zmiany o $\geq 50\%$ (tzn. każdej zmiany o średnicy wyjściowej > 10 mm). ▪ Zwiększenie wielkości wątroby i/lub śledziony o $\geq 50\%$ w badaniu przedmiotowym lub pojawienie się wyczuwalnego w badaniu powiększenia wątroby lub śledziony, jeśli nie było ono stwierdzone wcześniej. ▪ Transformacja do bardziej agresywnej postaci histologicznej (np. zespół Richtera lub białaczka prolimfocytowa z $> 55\%$ prolimfocytów). W miarę możliwości rozpoznanie to powinno być potwierdzone biopsją węzła chłonnego <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL ▪ Spadek stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL ▪ Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej wtórny do CLL ▪ Spadek stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl względem wartości wyjściowej, wtórny do CLL ▪ Progresja choroby oceniana w kontekście progresji cytopenii musiała być potwierdzona biopsją szpiku kostnego. 	

Ogółem kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby były zgodne w obu badaniach (zostały oparte na tych samych wytycznych iwCLL z 2008).

Główną analizę wyników (ang. *primary analysis*) w badaniu oceniającym akalabrutynib (ELEVATE-TN) przeprowadzono w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiący (Sharman 2020); dostępne były również wyniki analizy zaktualizowanej, w okresie obserwacji o medianie 46,9 miesiący (Sharman 2022), 58,2 miesiący (Sharman 2022a) oraz 74,5 miesiący (Sharman 2023a). Główną analizę w badaniu GLOW prowadzono w podobnym okresie obserwacji, 27,7 miesiący (Kater 2022), natomiast dostępne były również analizy w dłuższych okresach obserwacji: o medianie 46 miesiący (Niemann 2023), oraz 55 miesiący (Moreno 2023). W niniejszej analizie przyjęto, że najbardziej wiarygodnymi wynikami będą te ze zbliżonych okresów obserwacji, dlatego w głównej analizie PFS oraz OS zestawiono wyniki głównych analiz obu badań, a także wyniki analiz w najdłuższych zbliżonych okresach obserwacji, którymi w tym przypadku były okresy obserwacji 46,9 miesiący w badaniu ELEVATE-TN oraz 46 miesiący w badaniu GLOW. Wyniki porównań pośrednich na podstawie danych z pozostałych dostępnych okresów obserwacji przedstawiono dodatkowo, w załączniku do niniejszej analizy. Z kolei, ocenę odpowiedzi na leczenie oraz ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w okresie obserwacji dla głównych analiz obu badań, zakładając że taka analiza będzie najbardziej wiarygodna dla dychotomicznych punktów końcowych (bez uwzględnienia wpływu czasu w ocenie częstości).

Analizę wyników prowadzono w populacji ogólnych analizowanych badań. Dodatkowo, dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, wyróżniono również wyniki w podgrupach, o które obecnie planuje

się poszerzenie programu lekowego, a więc pacjentów bez delecji del(17p)/mutacji TP53 oraz chorych ze zmutowanymi IGHV (wyniki dla tych podgrup nie były prezentowane dla oceny OS oraz ORR). W przypadku oceny PFS, wyniki w niektórych okresach obserwacji zostały przedstawione w dostępnych źródłach w postaci krzywych Kaplan-Meiera, bez podania HR dla porównania rozpatrywanych interwencji w danej podgrupie – w takim przypadku, przeprowadzono obliczenia własne hazardu względnego, wykorzystując odtworzone dane dla indywidualnych pacjentów, na podstawie danych odczytanych z krzywej KM, przy wykorzystaniu algorytmu opisanego w publikacji *Guyot 2012* oraz pakietu IPDformKM dla środowiska obliczeń statystycznych R (*Liu 2021*).

10.5 Skuteczność kliniczna

10.5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wyniki porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) dla akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem podsumowano w tabeli poniżej. Wyniki zestawiono w ramach populacji ogólnej obu badań, a także w ramach podgrupy chorych ze zmutowanymi IGHV, oraz podgrupy chorych z brakiem mutacji/delecji TP53 – z uwagi na fakt, że tacy pacjenci byli w zasadzie wykluczani z badania *GLOW* (udział <10% i nie podano osobno wyników dla takiej podgrupy) w porównaniu pośrednim zestawiono wyniki dla tej podgrupy z badania *ELEVATE-TN* z wynikami dla całej populacji badania *GLOW*.

Tabela 97. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ogólna			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>)	NO (34,2; NO) vs 22,6 (20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30), p < 0,0001
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (<i>Kater 2022</i>)	NO (31,2; NO) vs 21,0 (16,6; 24,7)	0,216 (0,131; 0,357), p < 0,001
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,93 (0,48; 1,78)
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena badacza</u>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>)	bd.	0,16 (0,10; 0,27)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (<i>Kater 2022</i>)	bd.	0,207 (0,120; 0,357)

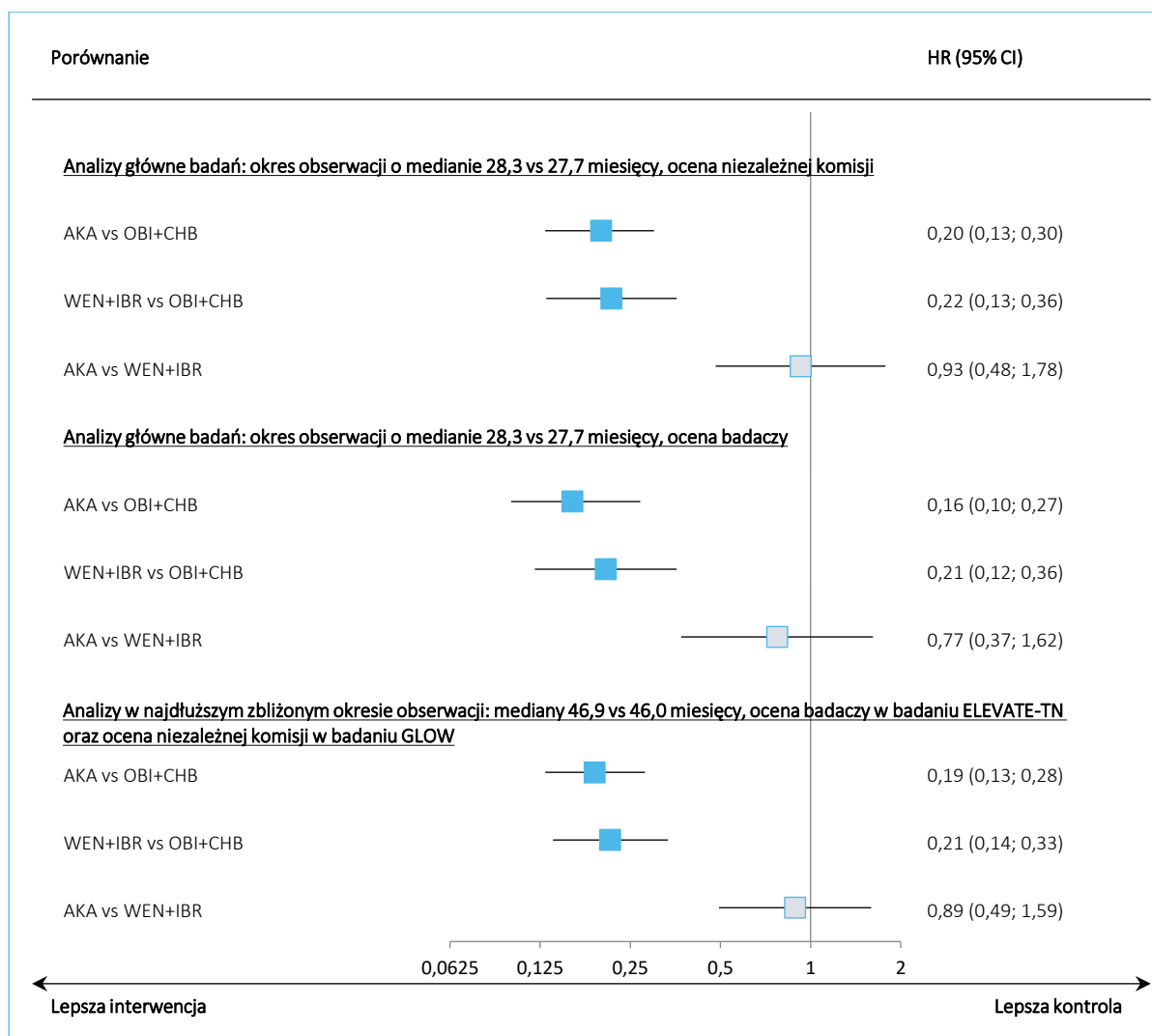
Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,77 (0,37; 1,62)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu ELEVATE-TN oraz ocena niezależnej komisji w badaniu GLOW</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	bd.	0,19 (0,13; 0,28)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Niemann 2023)	NO (bd.) vs 21,7 (16,7; 26,1)	0,214 (0,138; 0,334) , p < 0,0001
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,89 (0,49; 1,59)
Populacja z mutacjami IGHV			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2020)	bd.	0,69 (0,31; 1,56)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Kater 2022)		0,233 (0,065; 0,361)
AKA vs IBR+WEN	-	-	2,96 (0,91; 9,62)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu ELEVATE-TN oraz ocena niezależnej komisji w badaniu GLOW</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	bd.	0,52 (0,24; 1,13), p = 0,0551
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Niemann 2023)	bd.	0,124 (0,036; 0,423)[^]
AKA vs IBR+WEN	-	-	4,18 (0,98; 17,83)
Populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53			
<u>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2020)	bd.	0,19 (0,11; 0,31)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Kater 2022)	NO (31,2; NO) vs 21,0 (16,6; 24,7)	0,216 (0,131; 0,357), p < 0,001
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,88 (0,43; 1,81)
<u>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu ELEVATE-TN oraz ocena niezależnej komisji w badaniu GLOW</u>			
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	bd.	0,19 (0,13; 0,29)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Niemann 2023)	NO (bd.) vs 21,7 (16,7; 26,1)	0,214 (0,138; 0,334) , p < 0,0001
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,89 (0,49; 1,61)

[^] wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

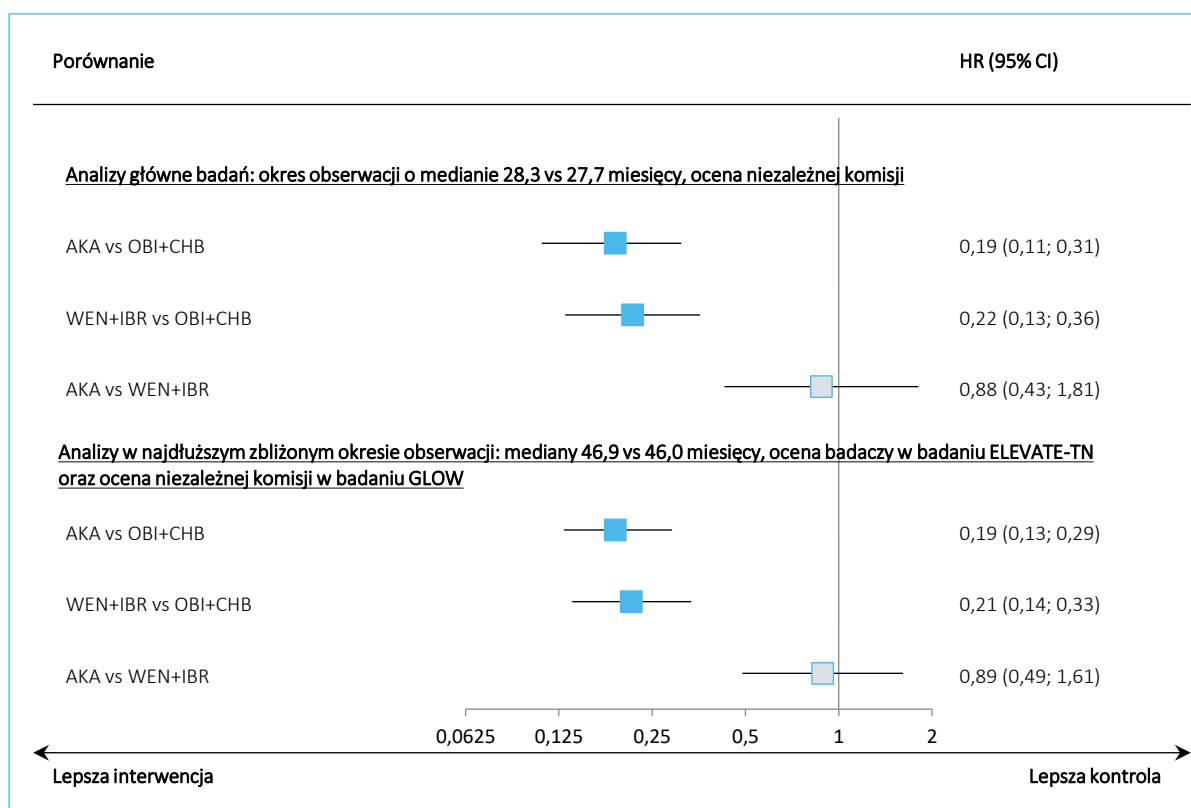
W ramach porównania populacji ogólnych obu badań, a także populacji z brakiem mutacji/delecji TP53 (a więc podgrupy badania ELEVATE-TN bardziej odpowiadającej całej populacji badania GLOW), nie

obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu w danym czasie. W szczególności, w zestawieniu danych w populacji bez mutacji/delecji TP53, po około 28 miesiącach obserwacji hazard względny dla zdarzenia progresji choroby lub zgonu dla porównania AKA vs IBR+WEN wynosił 0,88 (95% CI: 0,43; 1,81), natomiast po około 46 miesiącach 0,89 (95% CI: 0,49; 1,61). Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 16. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

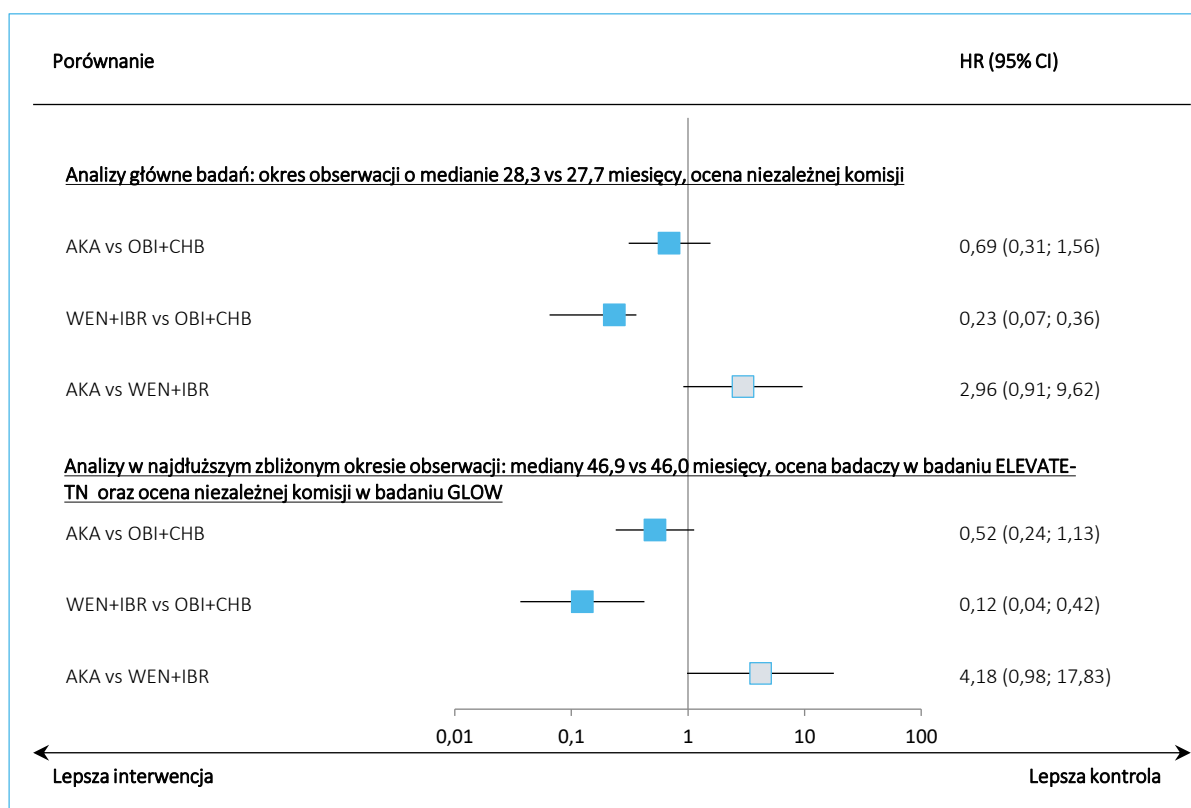


Wykres 17. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.



W ocenie chorych z mutacjami IGHV również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami AKA oraz IBR+WEN. Hazard względny dla progresji choroby lub zgonu po około 28 miesiącach obserwacji wynosił w tej podgrupie dla porównania AKA vs IBR+WEN 2,96 (95% CI: 0,91; 9,62), natomiast po około 46 miesiącach analogiczny hazard względny wynosił 4,18 (95% CI: 0,98; 17,83). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja z mutacjami IGHV, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.



10.5.2 Przeżycie całkowite

Wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny przeżycia całkowitego dla interwencji AKA oraz IBR+WEN podsumowano w tabeli poniżej.

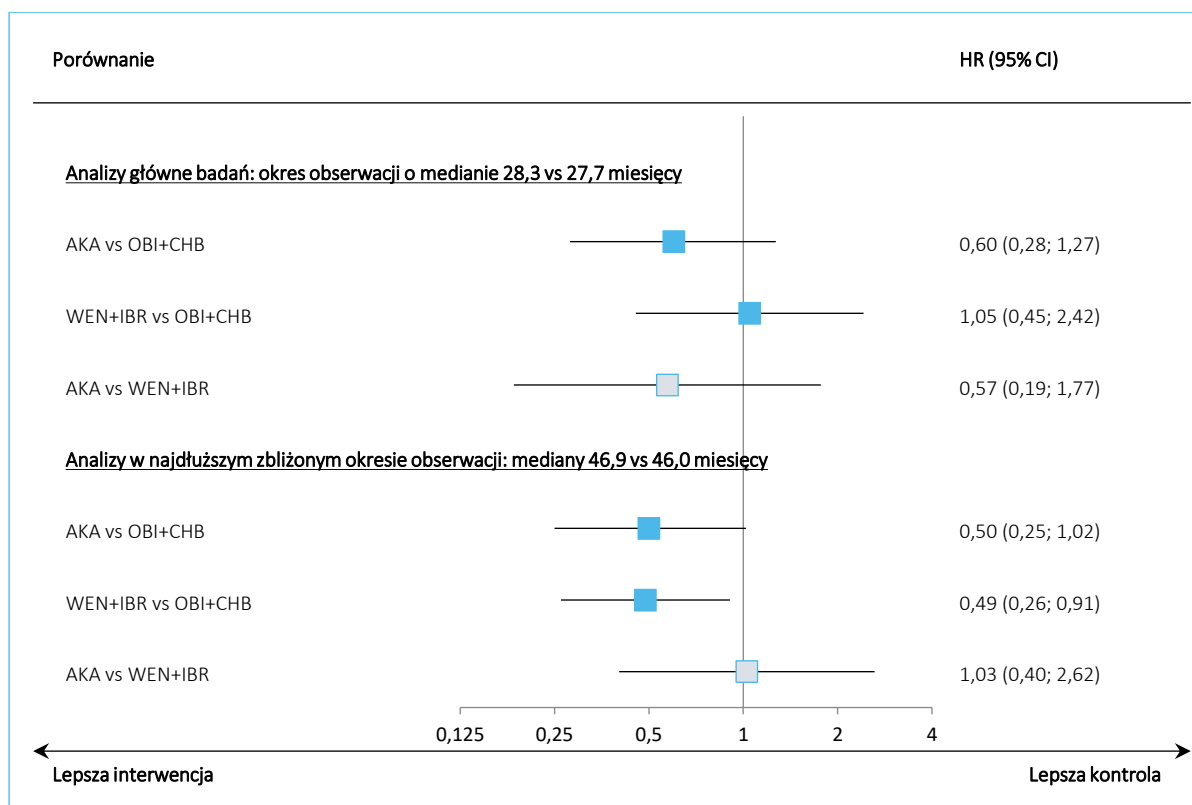
Tabela 98. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ogólna			
<i>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy</i>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	NO vs NO	0,60 (0,28; 1,27) p = 0,1556
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	bd.	1,05 (0,45; 2,42)
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,57 (0,19; 1,77)
<i>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy</i>			
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2022)	NO vs NO	0,50 (0,25; 1,02) p = 0,0604

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Kater 2022)	bd.	0,49 (0,26; 0,91)
AKA vs IBR+WEN	-	-	1,03 (0,40; 2,62)

Zarówno przy wykorzystaniu danych z głównej analizy obu badań (po okresie obserwacji o medianie około 28 miesięcy), jak również w analizie po dłuższym okresie obserwacji (około 46 miesięcy), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem w ryzyku zgonu: HR = 1,05 (95% CI: 0,45; 2,42) oraz 1,03 (95% CI: 0,40; 2,62) odpowiednio dla obu okresów obserwacji. Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 19. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania ELEVATE-TN oraz GLOW.



10.5.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

Wyniki porównania pośredniego interwencji AKA oraz IBR+WEN dla ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Odpowiedź na leczenie analizowano w ramach oceny głównej, wykonanej w obu badaniach po medianie obserwacji około 28 miesięcy.

Calquence® (akalabrutynib)

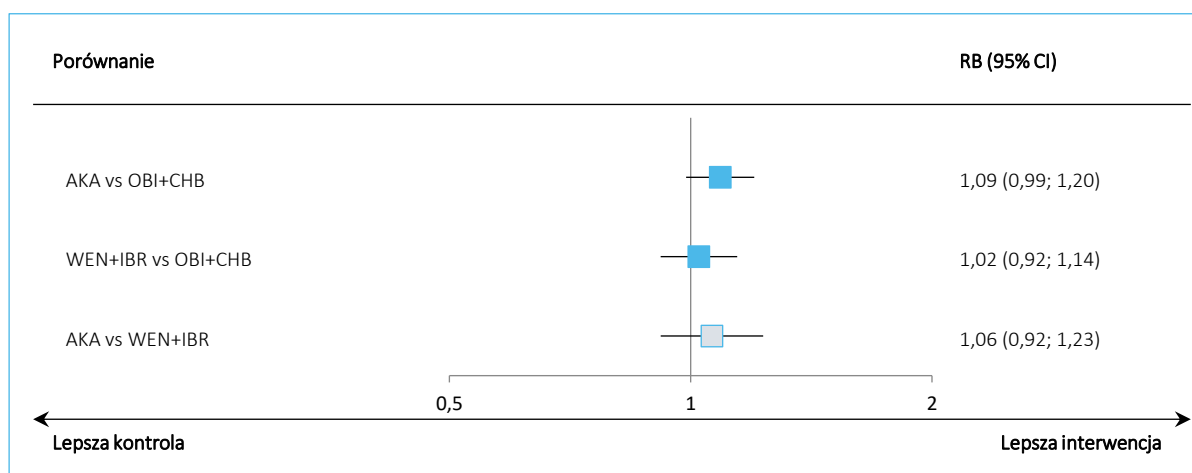
w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 99. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	153/179 (85,5%)	139/177 (78,5%)	1,09 (0,99; 1,20) p = 0,0898	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0870
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	92/106 (86,8%)	89/105 (84,8%)	1,02 (0,92; 1,14) p = 0,6731	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6728
AKA vs IBR+WEN	-	-	-	1,06 (0,92; 1,23)	0,05 (-0,07; 0,17)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami leczenia w prawdopodobieństwie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RB = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), co wskazywało na podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w przypadku obu tych ocenianych interwencji. Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 20. Porównanie pośrednie oceny ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

10.6 Bezpieczeństwo

10.6.1 Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia

W porównaniu pośrednim analizowano ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia u pacjenta, i zdarzenia te raportowano w obu uwzględnianych badaniach. Wyniki tej analizy podsumowano w tabelce poniżej.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

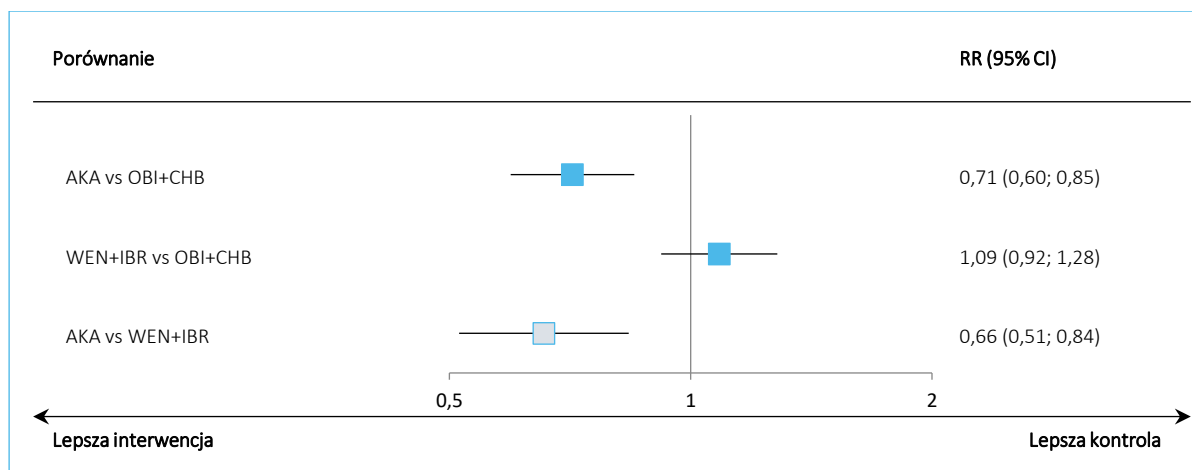
Tabela 100. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	0,71 (0,60; 0,85) p = 0,0002	-0,20 (-0,30; -0,10) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	80/106 (75,5%)	73/105 (69,5%)	1,09 (0,92; 1,28) p = 0,3347	0,06 (-0,06; 0,18) p = 0,3323
AKA vs IBR+WEN	-	-	-	0,66 (0,51; 0,84)	-0,26 (-0,42; -0,10) NNT = 4 (3; 4)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ELEVATE-TN* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie otrzymującej leczenie akalabrutynibem w monoterapii w porównaniu do grupy kontrolnej OBI+CHB, natomiast w badaniu *GLOW* ryzyko wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych było podobne w ocenianych grupach. Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem IBR+WEN: RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 4).

Wykres 21. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.



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

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego akalabrutynibu i wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs).

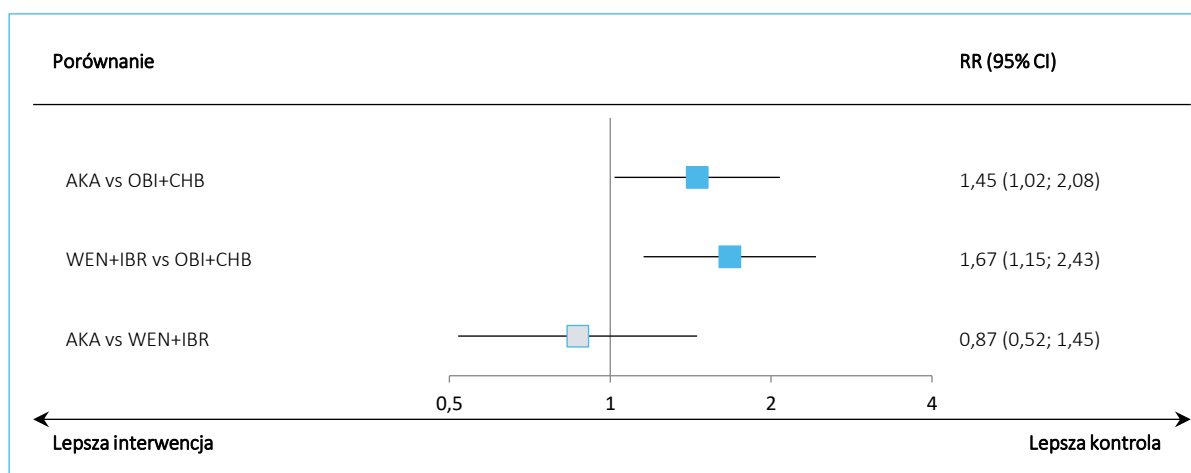
Tabela 101. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	1,45 (1,02; 2,08) p = 0,0394	0,10 (0,01; 0,19) NNH = 11 (6; 142) p = 0,0349
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	49/106 (46,2%)	29/105 (27,6%)	1,67 (1,15; 2,43) p = 0,0066	0,19 (0,06; 0,31) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0043
AKA vs IBR+WEN	-	-	-	0,87 (0,52; 1,45)	-0,09 (-0,24; 0,07)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ELEVATE-TN* obserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu akalabrutynibu, w porównaniu z leczeniem kontrolnym OBI+CHB – podobnie było w badaniu *GLOW*, gdzie terapia skojarzona IBR+WEN również skutkowała istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną. W porównaniu pośrednim akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z ibrutynibem nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy tymi interwencjami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR = 0,87 (95% CI: 0,52; 1,45). Wyniki analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 22. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: SAEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.



10.6.3 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny ryzyka zakończenia leczenia w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych dla porównania pośredniego schematów AKA oraz IBR+WEN.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

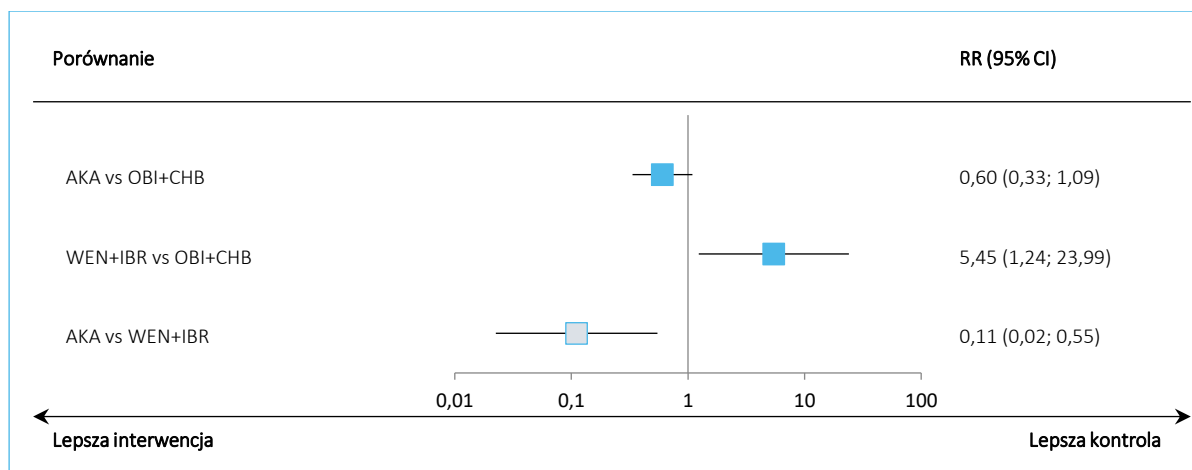
Tabela 102. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%)	0,60 (0,33; 1,09) p = 0,0949	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0911
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	11/106 (10,4%)	2/105 (1,9%)	5,45 (1,24; 23,99) p = 0,0250	0,08 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 48) p = 0,0091
AKA vs IBR+WEN	-	-	-	0,11 (0,02; 0,55)	-0,14 (-0,24; -0,05) NNT = 7 (5; 7)

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *ELEVATE-TN* obserwowano podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ocenianymi interwencjami, podczas gdy w badaniu *GLOW* obserwowano istotny wzrost ryzyka zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu IBR+WEN w porównaniu z OBI+CHB. Wynik porównania pośredniego wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z wenetoklaksem skojarzonym z ibrutynibem: RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,55), NNT = 7 (95% CI: 5; 7).

Wykres 23. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.



11 Akalabrutynib vs zanubrutynib – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

11.1 Metodyka analizy

Akalabrutynib i zanubrutynib (stanowiący komparator w niniejszej analizie) to dwa inhibitory BTK drugiej generacji, które nie zostały bezpośrednio porównane w randomizowanym badaniu (RCT). Akalabrutynib oceniono w badaniu RCT *ELEVATE-TN*, a zanubrutynib w badaniu RCT *SEQUOIA* - oba badania dotyczyły pacjentów z CLL, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, ale zastosowano w nich inne grupy kontrolne (obinutuzumab z chlorambucylem w *ELEVATE-TN* oraz rytuksymab skojarzony z bendamustyną w badaniu *SEQUOIA*), co uniemożliwiło wykonanie jednowęzłowego porównania pośredniego przez wspólny komparator. Odnaleziono natomiast opracowania (doniesienia konferencyjne *Kittai 2023* oraz *Alan 2023*, a także materiały firmy AstraZeneca, *AZ 2024*), w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności tych terapii u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL bez delecji del(17p).

W analizie MAIC wykorzystano dane z badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*. Po stronie badania *ELEVATE-TN* autorzy analiz dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów, więc kohorta tego badania została dopasowana do kohorty badania *SEQUOIA* względem raportowanych w publikacji dla tej próby charakterystyk wyjściowych pacjentów. W pierwszej kolejności, pacjenci z delecją del(17p) zostali wykluczeni z kohorty badania *ELEVATE-TN*, aby dopasować ją do kryteriów włączenia stosowanych w badaniu *SEQUOIA*. Dopasowanie zostało przeprowadzone następnie na podstawie czynników uznanych za prognostyczne i/lub predykcyjne dla ocenianego przez badacza czasu przeżycia wolnego od progresji (INV-PFS) w eksploracyjnej wieloczynnikowej analizie regresji Coxa w badaniu *ELEVATE-TN*: status ECOG, stadium Bineta, obecność masywnej choroby, poziom β 2-mikroglobuliny, cytopenia, delecja del(11q), trisomia 12, status IGHV i mutacji TP53.

W analizie skuteczności klinicznej oceniano przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy (oznaczane jako INV-PSF). W ocenie przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym *Kittai 2023* wykorzystano dane z badania *ELEVATE-TN* z odcięciem w październiku 2021 (mediana obserwacji 58 miesięcy), natomiast po stronie badania *SEQUOIA* wykorzystano dane z odcięciem w maju 2021 roku (nie podano informacji o medianie obserwacji dla tego odcięcia). W ramach analizy bezpieczeństwa, po stronie badania *ELEVATE-TN* wykorzystano dane z wcześniejszego okresu (odcięcie luty 2019 roku), aby

dopasować medianę ekspozycji na leczenie do tej odnotowanej po odcięciu danych w maju 2021 roku w badaniu *SEQUOIA*. Ponadto, w analizie bezpieczeństwa prowadzonej w ramach doniesienia *Kittai 2023*, dopasowanie kohort wykonano na podstawie charakterystyk uznawanych przez ekspertów klinicznych za istotne, i były to wiek, wynik ECOG oraz cytopenia. Z kolei, analiza opisana w doniesieniu *Alan 2023* (oraz w materiałach *AZ 2024*) dotyczyła danych z dłuższego okresu obserwacji po stronie badania *SEQUOIA* – wykorzystano dane z odcięciem w październiku 2022 roku, przez co uzyskano bardziej zbliżony okres obserwacji do badania *ELEVATE-TN* (mediana okresu obserwacji 58 vs 44 miesiące, *ELEVATE-TN* vs *SEQUOIA*). W ocenie bezpieczeństwa wykorzystano z kolei dane z odcięciem danych z września 2020 po stronie badania *ELEVATE-TN*, oraz dane z października 2022 po stronie badania *SEQUOIA*, co pozwoliło na ocenę w zbliżonym okresie obserwacji (mediany odpowiednio 47 vs 44 miesiące). Ponadto, w analizie bezpieczeństwa dopasowanie grup wykonano względem tych samych charakterystyk co w przypadku analizy skuteczności klinicznej, a analiza z dopasowaniem jedynie pod kątem charakterystyk uznanych za istotne przez ekspertów (jak to miało miejsce w przypadku analizy w doniesieniu *Kittai 2023*) była prowadzona w ramach analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej podsumowano wybrane charakterystyki pacjentów otrzymujących akalabrutynib przed i po dopasowaniu do charakterystyk kohorty otrzymującej zanubrutynib.

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

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

Po przeprowadzeniu procedury dopasowania, charakterystyki pacjentów pomiędzy grupą AKA oraz grupą zanubrutynibu były bardzo dobrze zbalansowane i niemal identyczne w zakresie charakterystyk wybranych jako istotne czynniki predykcyjne skuteczności leczenia. [REDACTED]

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

11.2 Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej, autorzy analizy MAIC oceniali przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), w ocenie lokalnej badaczy. Wyniki uzyskane w ramach analiz opisanych w doniesieniach *Kittai 2023* oraz *Alan 2023* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Przeżycie wolne od progresji choroby, AKA vs ZAN, analiza MAIC (*Kittai 2023*, *Alan 2023*).

Wariant analizy	AKA vs ZAN, % PFS (95% CI)	AKA vs ZAN, HR (95% CI)
<i>Kittai 2023</i>	24 miesięczne PFS: 92% (85%; 96%) vs 88% (82%; 92%)	0,76 (0,40; 1,45)
<i>Alan 2023</i>	36 miesięczne PFS: 86% (78%; 91%) vs 84% (79%; 88%)	0,91 (0,53; 1,56)

W analizie MAIC przedstawionej w doniesieniu *Kittai 2023*, po dopasowaniu obu kohort 24-miesięczne PFS wynosiło 92% (95% CI: 85%; 96%) w grupie AKA oraz 88% (95% CI: 82%; 92%) w grupie

zanubrutynibu i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami w ryzyku progresji pacjenta lub zgonu: HR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,45). W doniesieniu *Alan 2023* analizę wykonano na podstawie danych z dalszego okresu obserwacji – w analizie tej 36-miesięczne PFS wyniosło 86% (95% CI: 78%; 91%) w grupie AKA oraz 84% (95% CI: 79%; 88%) w grupie zanubrutynibu i obserwowane różnice pomiędzy tymi grupami również nie były istotne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,53; 1,56).

11.3 Bezpieczeństwo

Wyniki oceny bezpieczeństwa uzyskane w ramach prowadzonych analiz MAIC podsumowano w tabeli poniżej. W przypadku analizy *Kittai 2023* analizę wykonano w kohortach dopasowanych jedynie względem charakterystyk wskazanych przez ekspertów jako kluczowych dla oceny bezpieczeństwa (wiek, status ECOG, obecność cytopenii), co odpowiadało analizie wrażliwości prowadzonej w ramach oceny przedstawionej w doniesieniu *Alan 2023*. Z kolei, analiza główna w tym doniesieniu została wykonana w populacji dopasowanej według charakterystyk wykorzystanych również w analizie skuteczności klinicznej.

Tabela 104. Ocena bezpieczeństwa, AKA vs ZAN, analiza MAIC (*Kittai 2023*, *Alan 2023*).

AEs	AKA vs ZAN, OR (95% CI)		[REDACTED]
	<i>Kittai 2023</i> (AKA post matching N = 157)	<i>Alan 2023</i> (AKA post matching N = 103)	
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	1,29 (0,46; 3,63)	1,69 (0,66; 4,36)	[REDACTED]
Migotanie lub trzepotanie przedsionków ≥ 3 stopnia	-	0,55 (0,09; 3,41)	[REDACTED]
Nadciśnienie tętnicze	0,32 (0,14; 0,72)	0,44 (0,20; 0,99)	[REDACTED]
Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia	0,38 (0,12; 1,16)	0,56 (0,18; 1,76)	[REDACTED]
Krwotok	0,80 (0,53; 1,21)	0,84 (0,52; 1,34)	[REDACTED]
Krwotoki ≥ 3 stopnia	0,32 (0,07; 1,49)	0,34 (0,10; 1,12)	[REDACTED]
Neutropenia	0,56 (0,30; 1,05)	0,50 (0,25; 1,03)	[REDACTED]
Zakażenia	1,08 (0,71; 1,65)	0,94 (0,56; 1,58)	[REDACTED]
Ból stawów	1,23 (0,70; 2,18)	1,38 (0,75; 2,53)	[REDACTED]

AEs	AKA vs ZAN, OR (95% CI)		█
	<i>Kittai 2023</i> (AKA post matching N = 157)	<i>Alan 2023</i> (AKA post matching N = 103)	
AE prowadzące do zakończenia leczenia	1,07 (0,54; 2,15)	0,74 (0,38; 1,43)	█
Duży krwotok (ang. <i>major hemorrhage</i>)	0,23 (0,05; 1,06)	-	█
Ból głowy	5,39 (3,21; 9,06)	-	█
Zmęczenie	1,74 (0,99; 3,06)	-	█
Inny nowotwór złośliwy	0,63 (0,32; 1,24)	-	█
Jakiegokolwiek AEs	1,11 (0,47; 2,61)	-	█
SAEs	0,68 (0,44; 1,04)	-	█
Jakiegokolwiek AEs ≥ 3 stopnia	0,75 (0,50; 1,13)	-	█
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanego leczenia	0,41 (0,16; 1,05)	-	█
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	0,69 (0,45; 1,06)	-	█

Ogółem, profil bezpieczeństwa obu leków zestawianych w ramach analiz MAIC był podobny i w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Szansa pojawienia się nadciśnienia tętniczego była istotnie niższa po stronie akalabrutynibu w obu analizach: OR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,72) w doniesieniu *Kittai 2023* oraz 0,44 (95% CI: 0,20; 0,99) w *Alan 2023* (wynik również istotny w ramach analizy wrażliwości: OR = 0,42 [95% CI: 0,22; 0,82]), ale istotnie niższą szansę wystąpienia nadciśnienia w stopniu 3 lub wyższym obserwowano jedynie w ramach analizy wrażliwości (OR = 0,31 [95% CI: 0,11; 0,85]). Z kolei, w analizie wykonanej w ramach doniesienia *Kittai 2023* obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia bólu głowy po zastosowaniu akalabrutynibu: OR = 5,39 (95% CI: 3,21; 9,06).

12 Podsumowanie wyników porównań pośrednich

W tabelach poniżej podsumowano najważniejsze wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich akalabrutynibu z wybranymi komparatorami.

Tabela 105. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja ogólna.

Oceniany punkt końcowy	AKA vs WEN+OBI	AKA vs IBR+WEN	AKA vs ZAN
Skuteczność kliniczna			
PFS, ocena niezależnej komisji, HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 28 mies.): <u>1,24 (0,57; 2,70)</u>, p = 0,59 MAIC (FU: 47 vs 40 mies.): <u>0,96 (0,56; 1,65)</u>, p = 0,883 Bucher (FU: 28 mies.): 0,61 (0,33; 1,10) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,93 (0,48; 1,78) 	-
PFS, ocena badaczy, HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,46 (0,24; 0,87) Bucher (FU: 75 vs 76 mies.): 0,60 (0,40; 0,90) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,77 (0,37; 1,62) Bucher (FU: 47 vs 46 mies.): 0,89 (0,49; 1,59) 	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 58 mies.): 0,76 (0,40; 1,45) MAIC (FU: 58 vs 44 mies.): 0,91 (0,53; 1,56)
OS, HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 47 vs 40 mies.): <u>0,99 (0,51; 1,91)</u>, p = 0,974 Bucher (FU: 28 mies.): 0,48 (0,18; 1,32) Bucher (FU: 75 vs 76 mies.): 1,29 (0,73; 2,26) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,57 (0,19; 1,77) Bucher (FU: 47 vs 46 mies.): 1,03 (0,40; 2,62) 	-
ORR, RB (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,92 (0,80; 1,05) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 1,06 (0,92; 1,23) 	-
Bezpieczeństwo			
Jakiegokolwiek AEs, RR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 1,01 (0,96; 1,07) 	-	-
Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, RR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 28 mies.): <u>RD = -23,7 (-34,4; -13,0)</u>, p < 0,001 Bucher (FU: 28 mies.): 0,69 (0,56; 0,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 5) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,66 (0,51; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 4) 	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 47 vs 44 mies.): OR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,13)

Oceniany punkt końcowy	AKA vs WEN+OBI	AKA vs IBR+WEN	AKA vs ZAN
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs), RR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 28 mies.): RD = -9,5 (-21,1; 2,1), p = 0,11 Bucher (FU: 28 mies.): 1,25 (0,83; 1,88) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,87 (0,52; 1,45) 	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 47 vs 44 mies.): OR = 0,68 (0,44; 1,04)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia, RR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,58 (0,28; 1,21) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,11 (0,02; 0,55), NNT = 7 (95% CI: 5; 7) 	<ul style="list-style-type: none"> MAIC (FU: 47 vs 44 mies.): OR = 1,07 (0,54; 2,15)

Tabela 106. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja chorych ze zmutowanym genem IGHV.

Oceniany punkt końcowy	AKA vs WEN+OBI	AKA vs IBR+WEN	AKA vs ZAN
Skuteczność kliniczna			
PFS, HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 1,08 (0,34; 3,42) Bucher (FU: 75 vs 76 mies.): 1,27 (0,57; 2,82) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 2,96 (0,91; 9,62) Bucher (FU: 47 vs 46 mies.): 4,18 (0,98; 17,83) 	-

Tabela 107. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja chorych bez mutacji i/lub delecji w genie TP53.

Oceniany punkt końcowy	AKA vs WEN+OBI	AKA vs IBR+WEN	AKA vs ZAN
Skuteczność kliniczna			
PFS, HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,83 (0,38; 1,81) Bucher (FU: 75 vs 76 mies.): 0,62 (0,40; 0,96) 	<ul style="list-style-type: none"> Bucher (FU: 28 mies.): 0,88 (0,43; 1,81) Bucher (FU: 47 vs 46 mies.): 0,89 (0,49; 1,61) 	-

13 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence (akalabrutynib) z dnia 19 lutego 2024 roku (*ChPL Calquence 2024*).

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%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane 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 wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 108. Działania niepożądane¹ u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1040) (*ChPL Calquence 2024*).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE ²
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (22%)	0,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (10,7%)	0,3%

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE ²
	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 ²	Często (5,9%)	0,7%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> ²	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,1%)	0,1%
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy ² – Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak ²	Bardzo często (12,2%) Często (6,6%)	4,1% 0,5%
	– SPM z wyłączeniem nieczerniakiowego nowotworu skóry ²	Często (6,5%)	3,8%
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Neutropenia ²	Bardzo często (15,7%)	14,2%
	Niedokrwistość ²	Bardzo często (13,8%)	7,8%
	Małopłytkowość ²	Często (8,9%)	4,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,3%)	0,2%
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zespół rozpadu guza ³	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Bardzo często (37,8%)	1,1%
	Zawroty głowy	Bardzo często (13,4%)	0,2%
<i>Zaburzenia serca</i>	Migotanie/trzepotanie przedsionków ²	Często (4,4%)	1,3%
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Wylewy podskórne ²	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 ²	Bardzo często (12,6%)	1,8%
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (2,3%)	0,6%
	Krwotok śródczaszkowy	Często (1%)	0,5%
	Nadciśnienie tętnicze ²	Często (7,6%)	3,5%
	Krwawienie z nosa	Często (7%)	0,3%
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	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 ²	Bardzo często (12,5%)	1%

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²	Bardzo często (20,3%)	0,6%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe ²	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 ⁵ (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ⁴	Bardzo często (42,6%)	10,1%
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych ⁴	Bardzo często (41,8%)	20,7%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi ⁴	Bardzo często (31,1%)	6,9%

1 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.

2 Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

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

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

5 Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Spośród 1040 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem 1040 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.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), 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*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Calquence są: zakażenia, ból głowy, biegunka, stłuczenia, bóle mięśniowe, nudności, zmęczenie, kaszel i wysypka. Podczas stosowania leku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi bardzo często obserwowane są także: bóle stawów, zawroty głowy i zaparcia. Najczęstsze ciężkie (*serious*) reakcje związane ze stosowaniem produktu Calquence (występujące u >1/20 pacjentów) to: zakażenia, leukopenia, neutropenia i niedokrwistość (EMA 2024).

Przejrzano również sprawozdania ze spotkań komisji Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). 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, PRAC 2022e, PRAC 2023, PRAC 2023a). Prowadzono procedurę okresowej oceny bezpieczeństwa (PSUR,

z ang. *Periodic Safety Update Report*) dla produktu Calquence, w wyniku której stwierdzono, że stosunek korzyści do ryzyka leku stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach pozostaje niezmienny. Jednocześnie, zalecono zaktualizowanie informacji dołączonej do produktu leczniczego o następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie (występowanie częste podczas monoterapii akalabrutynibem oraz bardzo często dla leczenia skojarzonego) (*PRAC 2021b, PRAC 2022f, PRAC 2022g, PRAC 2023b*). Przyjęto także zaktualizowaną wersję RMP (wersja 3), do której dodano hepatotoksyczność jako istotne potencjalne ryzyko występujące podczas stosowania produktu Calquence (*PRAC 2022c*). Ponadto, w maju 2022 r. dopuszczono nową postać akalabrutynibu – tabletki powlekane (*PRAC 2022d*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u 30% pacjentów) działania niepożądane: niedokrwistość, neutropenia, zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, ból głowy, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe (*FDA 2024, FDA 2024a*). Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) 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 22.02.2023) (*FDA 2023*). W komunikacji informującym o zdarzeniach zgłoszonych do bazy FAERS pomiędzy styczniem a marcem 2023 r., podano informację o przypadkach polekowego uszkodzenia wątroby odnotowanych podczas stosowania akalabrutynibu oraz innych inhibitorów kinazy Brutona. Aktualnie, FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań nadzorujących w związku ze zgłoszonymi sygnałami (stan aktualny na 15.02.2024) (*FDA 2023a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1098 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem akalabrutynibem (produkt Calquence) (stan na 03.03.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 233; 21,2%), zaburzenia układu nerwowego (n = 225; 20,5%), badania diagnostyczne (n = 177; 16,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 174; 15,8%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 158; 14,4%) (*EudraVigilance 2024*).

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 5611 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Calquence (akalabrutynib) (stan na 4.03.2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 2441; 43,5% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (930; 16,6%), badania diagnostyczne (797; 14,2%), zaburzenia żołądka i jelit (738; 13,2%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (681; 12,1%) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.12.2023 r.) odnotowano łącznie 4536 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 3403 przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1599 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Calquence (akalabrutynib), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2448; 54,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 711; 15,7%), badania diagnostyczne (n = 658; 14,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 603; 13,3%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 566; 12,5%) (*FDA 2024b*).

Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.

15 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających akalabrutynib w monoterapii stosowany w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania bazy *clinicaltrials.gov* wpisano: „Chronic Lymphocytic Leukemia | Acalabrutinib OR Calquence”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę: „(Calquence OR Acalabrutinib) AND (Chronic Lymphocytic Leukemia)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 08.03.2024 r. i otrzymano 71 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 20 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 uwzględniono 18 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Badania w toku oceniające akalabrutynib w monoterapii stosowany w pierwszej linii leczenia CLL.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04008706 Eudra-CT: 2019-001573-89	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study of Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (ASSURE)	Metodyka: wieloośrodkowe interwencyjne badanie fazy IIIb, bez zaślepienia, bez grupy kontrolnej Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności akalabrutynibu stosowanego u chorych z CLL, których analizowano w następujących kohortach: pacjenci wcześniej nieleczeni, pacjenci z chorobą oporną/nawrotową, pacjenci stosujący wcześniej BTKi (ibrutynib)	Rozpoczęcie: 17 września 2019 Zakończenie: 1 września 2025 Liczba uczestników: 552 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT04883749 Eudra-CT: 2020-002142-17	CLL-Frail- A Prospective, Multicenter Phase II Trial of Acalabrutinib in Very Old (≥80y) or Frail CLL-Patients	Metodyka: prospektywne, jednoramienne badanie eksperymentalne Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu u	Rozpoczęcie: 1 czerwca 2021 Zakończenie: grudzień 2024 Liczba uczestników: 53

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		chorych z CLL w wieku 80 lat lub więcej, lub z wynikiem skali FRail > 2	Sponsor: German CLL Study Group Badanie w toku, aktualnie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT06205498	Acalabrutinib Real World Italian obSERvational Secondary Data Collection Study of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena czasu do zakończenia leczenia akalabrutynibem wśród pacjentów z CLL w rzeczywistej praktyce klinicznej we Włoszech oraz analiza przyczyn zakończenia terapii AKA	Rozpoczęcie: 8 września 2023 Zakończenie: 28 lutego 2030 Liczba uczestników: 190 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT05517265	A Non-interventional, Prospective, Open-label, Observational Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Acalabrutinib (Calquence®) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Direct Oral Anticoagulation (DOAC).	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa akalabrutynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem stosowanego w dowolnej linii leczenia u pacjentów z CLL, stosujących jednocześnie doustne bezpośrednie antykoagulanty	Rozpoczęcie: 12 października 2022 Zakończenie: 1 kwietnia 2025 Liczba uczestników: 50 Sponsor: iOMEDICO AG Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT05557695	A Non-interventional, Observational Cohort Study of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated With Acalabrutinib in the First-line Setting Through the UK Early Access Programme: Early Access Programme Outcomes In aCalabrutinib (EPIC).	Metodyka: retrospektywne badania obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena charakterystyki oraz efektów terapeutycznych terapii akalabrutynibem u pacjentów z wcześniej nieleczonej CLL, w rzeczywistej praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii	Rozpoczęcie: 17 października 2022 Zakończenie: 1 kwietnia 2026 Liczba uczestników: 350 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT05665374	General Use-Results Study of Calquence Capsules 100 mg in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (Including Small Lymphocytic Lymphoma)	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: analiza zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii akalabrutynibem u pacjentów z wcześniej nieleczonej CLL, ocena w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, po dopuszczeniu leku do obrotu w Japonii	Rozpoczęcia: 19 marca 2023 Zakończenie: 11 maja 2026 Liczba uczestników: 50 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT05437250	A French Multicentric Observational Study of Acalabrutinib in the Treatment of	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe)	Rozpoczęcia: 13 września 2022

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Chronic Lymphocytic Leukemia Patients	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu stosowanego w u pacjentów z CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji	Zakończenie: 15 listopada 2026 Liczba uczestników: 350 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT05999877	Non-interventional Cohort Study of Patients Previously Untreated or First-generation BTKi Intolerant With Chronic Lymphocytic Leukemia Describing the First-line Use of Acalabrutinib and Its Real-world Outcomes in Spain: the PICAROS Study	Metodyka: wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena skuteczności akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia u pacjentów z CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Hiszpanii	Rozpoczęcia: 11 lipca 2023 Zakończenie: 31 grudnia 2026 Liczba uczestników: 315 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT06170671	Observational, Secondary Data Collection Study to Describe Acalabrutinib Treatment Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in Real-life Setting in Romania	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena charakterystyki klinicznej oraz efektów terapeutycznych akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Rumunii	Rozpoczęcia: 13 grudnia 2023 Zakończenie: 30 września 2028 Liczba uczestników: 250 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT04938141	Medical Events of Interest and Health-Related Quality of Life in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Initiating Treatment With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors Acalabrutinib or Ibrutinib	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń o znaczeniu klinicznym oraz ocena jakości życia u pacjentów leczonych akalabrutynibem lub ibrutinibem w USA	Rozpoczęcie: 15 czerwca 2021 Zakończenie: 5 września 2024 Liczba uczestników: 23 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT03516617	Randomized Phase 2 Study Comparing Acalabrutinib to Acalabrutinib and Obinutuzumab in the Treatment of Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) Who Are at High Risk of Disease Progression	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną Cel: Celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu vs skojarzenie akalabrutynibu + obinutuzumabu u wcześniej nieleczonych chorych na wczesną postać CLL/SLL	Rozpoczęcie: 10 września 2018 Zakończenie: 15 marca 2026 Liczba uczestników: 120 Sponsor: Mayo Clinic Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT04178798 EudraCT Number: 2019-001804-39	Phase III Randomized Study to Investigate the Use of Acalabrutinib in the Treatment of Patients With Early	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia, z równoległą grupą kontrolną	Rozpoczęcie: 9 grudnia 2019 Zakończenie: listopad 2024 Liczba uczestników: 22

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Stage CLL With High Risk of Early Disease Progression	Cel: Celem jest ocena skuteczności akalabrutynibu u pacjentów z wczesną postacią CLL z wysokim ryzykiem progresji choroby w porównaniu do standardowego postępowania w tym stadium choroby, tj. aktywnej obserwacji	Sponsor: PETHEMA Foundation Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów
NCT04930536	A Prospective, Multi-centre, Phase IV Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Acabrutinib Capsules in Indian Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie IV fazy, bez grupy kontrolnej Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji hinduskiej u pacjentów z CLL (wcześniej nieleczona lub po ≥ 1 linii leczenia) lub z opornym/nawrotowym MCL	Rozpoczęcie: 14 lipca 2021 Zakończenie: 2 lutego 2023 Liczba uczestników: 84 Sponsor: AstraZeneca Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT05645172	Retention Rate of Acabrutinib in a Non-interventional Setting	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: głównym celem badania była prospektywna ocena kontynuacji terapii akalabrutynibem po 2 latach od rozpoczęcia leczenia wśród pacjentów z CLL leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w Niemczech, oceniano także skuteczność leczenia, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>) oraz jakość życia pacjentów	Rozpoczęcie: 12 grudnia 2022 Zakończenie: 15 kwietnia 2026 Liczba uczestników: 200 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT04746950	ALICIA (Observational Prospective Study of Acabrutinib in CLL Therapy in Real Clinical Practice in Russia)	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (kliniczno-kontrolne) Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w stosowanym wśród chorych na CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Rosji	Rozpoczęcie: 3 lutego 2021 Zakończenie: 31 grudnia 2025 Liczba uczestników: 200 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie prowadzona jest rekrutacja pacjentów
NCT04075292	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Acabrutinib Versus Chlorambucil Plus Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w monoterapii w porównaniu do chlorambucylu w skojarzeniu z rytuksymabem u wcześniej nieleczonych chorych na CLL	Rozpoczęcie: 20 stycznia 2020 Zakończenie: 29 listopada 2024 Liczba uczestników: 155 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05521178	A Multicenter, Prospective Cohort Study for Detection of Cardiotoxicities in Patients Receiving Ibrutinib or Acalabrutinib for CLL	<p>Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe)</p> <p>Cel: ocena ryzyka występowania niepożądanych zdarzeń kardiologicznych podczas terapii BTKi (akalabrutynib, ibrutinib) u pacjentów z CLL (u chorych z wcześniej nieleczoną CLL lub z chorobą oporną/nawrotową)</p>	<p>Rozpoczęcie: maj 2024</p> <p>Zakończenie: 1 stycznia 2028</p> <p>Liczba uczestników: 160</p> <p>Sponsor: Dana-Farber Cancer Institute</p> <p>Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów</p>
NCT06211413	A Prospective Longitudinal Cohort Study of the Incidence of Hypertension and Arrhythmias In Patients Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors For Chronic Lymphocytic Leukemia Using Wearable Technology	<p>Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe)</p> <p>Cel: ocena ryzyka występowania nadciśnienia oraz zaburzeń rytmu serca u pacjentów z CLL, leczonych BTKi (akalabrutynib, zanubrutynib w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, stosowane w dowolnej linii leczenia)</p>	<p>Rozpoczęcie: 7 lutego 2024</p> <p>Zakończenie: sierpień 2025</p> <p>Liczba uczestników: 50</p> <p>Sponsor: Abramson Cancer Center</p> <p>Badanie w toku, trwa włączanie pacjentów na zaproszenie</p>

16 Wyniki

Uwzględniono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową (*Alrawashdh 2021, Davids 2020, Molica 2023, Molica 2021, Rizzuto 2023*) oraz 1 parasolowy przegląd systematyczny (*umbrella review*) (*Marchetti 2022*) odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. W każdym z włączonych przeglądów przedstawiono informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa AKA w monoterapii stosowanym w pierwszej linii leczenia CLL oraz przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji (AKA) z odpowiednimi komparatorami (WEN+OBI, OBI+CHB i/lub IBR+WEN). We włączonych przeglądach systematycznych nie uwzględniono dodatkowych badań pierwotnych, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach własnego wyszukiwania systematycznego, a które spełniałyby przyjęte kryteria włączenia, co potwierdza trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku wyszukiwania systematycznego do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w porównaniu z leczeniem skojarzonym obinutuzumabem + chlorambucylem – *ELEVATE-TN*. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio wnioskowaną terapię z pozostałymi poszukiwanymi komparatorami: wenetoklaksem + obinutuzumabem, wenetoklaksem + ibrutynibem oraz zanubrutynibem, w związku z czym konieczne było uwzględnienie odpowiednich porównań pośrednich. Zidentyfikowano dwie analizy MAIC, przedstawiające dopasowane porównania: AKA vs WEN+OBI (na podstawie danych z badań RCT *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*) oraz AKA vs ZAN (na podstawie danych z badań RCT *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*). Ponadto, w oparciu o wyniki odnalezionych badań z randomizacją przeprowadzono porównania pośrednie (metodą Buchera) dla akalabrutynibu w porównaniu z WEN+OBI (wykorzystano badania *ELEVATE-TN* i *CLL14*) oraz dla akalabrutynibu w porównaniu z IBR+WEN (wykorzystano badania *ELEVATE-TN* i *GLOW*). Ze względu na różnice w grupach kontrolnych nie było możliwości wykonania jednowęzłowego porównania pośredniego z ZAN. Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono jedno badanie interwencyjne bez grupy kontrolnej (*ACE-CL-001*) oraz 3 retrospektywne badania obserwacyjne, przeprowadzone na podstawie rejestrów danych medycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL.

Akalabrutynib vs obinutuzumab+chlorambucyl: badanie RCT *ELEVATE-TN*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, bez zaślepienia – *ELEVATE-TN*, porównujące skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem (AKA+OBI), monoterapią akalabrutynibem (AKA) oraz terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) u nieleczonych wcześniej pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub w wieku > 18 i < 65 lat, u których dodatkowym kryterium było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS, z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami iwCLL, z ECOG 0-2. W ramach analizy opisano jedynie porównanie AKA vs OBI+CHB, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (komparator dodatkowy).

Ogółem charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniu *ELEVATE-TN* były zbliżone w analizowanych grupach. Mediana wieku w grupie AKA wynosiła 70 lat, a w grupie kontrolnej – 71 lat. Delecja 17p występowała u 8,9% w grupie AKA i 9,0% pacjentów w grupie OBI+CHB, a mutacja genu *TP53* odpowiednio u 10,6% i 11,9% chorych. Występowanie jednej z wymienionych mutacji odnotowano łącznie u 12,8% chorych leczonych AKA oraz u 14,1% chorych otrzymujących OBI+CHB. Odsetek pacjentów z niezmutowanym statusem genów *IgHV* był równy 66,5% w grupie AKA i 65,5% w grupie kontrolnej, a delecja 11q występowała odpowiednio u 17,3% oraz 18,6% chorych. Co najmniej jedną z ocenianych cech wysokiego ryzyka genetycznego (delecja 17p, delecja 11q, mutacja genu *TP53* lub niezmutowany *IgHV*) odnotowano u 72% chorych leczonych AKA oraz u 73% pacjentów w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Pierwotną analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono przy medianie obserwacji równej 28,3 miesiąca (*Sharman 2020*). W ramach kolejnych analiz, przeprowadzono uaktualnioną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych terapii w obserwacji cztero-, pięcio- i sześcioletniej, mediany okresu obserwacji były równe odpowiednio: 46,9 mies. (*Sharman 2022*), 58,2 mies. (doniesienie konferencyjne *Sharman 2022a*) i 74,5 mies. (doniesienie konferencyjne *Sharman 2023a*). Dodatkowe wyniki przedstawiono w publikacji *Sharman 2023*, dokumencie *EPAR 2020* i w doniesieniach konferencyjnych: *Walker 2021*, *Gaitonde 2022*. W ocenie skuteczności uwzględniono 179 pacjentów włączonych do grupy AKA i 177 chorych z grupy OBI+CHB. Gdzie było to możliwe, wyróżniano wyniki dla podgrup pacjentów bez

delecji 17p i/lub mutacji *TP53* (87,2% w grupie AKA i 85,9% w grupie OBI+CHB) lub ze zmutowanym *IgHV* (33,5% w grupie AKA i 34,5% w grupie OBI+CHB) – nowa populacja refundacyjna.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS). Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu *ELEVATE-TN* było **PFS oceniane niezależnie przez IRC**. Jego ocenę prowadzono wyłącznie w ramach analizy pierwotnej – zaplanowanej w protokole analizy *interim*, którą przeprowadzono po upływie 24 miesięcy trwania badania (przy dacie odcięcia 08.02.2019 r. mediana obserwacji: 28,3 miesiąca). Do daty odcięcia danych zgon lub progresję choroby odnotowano u 26 pacjentów leczonych AKA oraz u 93 pacjentów otrzymujących OBI+CHB. Mediana PFS w grupie chorych leczonych AKA w monoterapii nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB była równa 22,6 miesiąca. Zaobserwowane wyniki świadczyły o istotnym statystycznie, 80% mniejszym ryzyku wystąpienia progresji lub zgonu w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30), $p < 0,0001$. W grupie AKA, oszacowane 6-miesięczne PFS wynosiło 95,9%, 24-miesięczne PFS – 87%, 36-miesięczne PFS – 63,9%, wśród pacjentów leczonych OBI+CHB było to odpowiednio: 97,0%, 47%, 31,3%.

Wśród 156 chorych otrzymujących AKA, u których nie występowała delecja 17p ani mutacja *TP53* odnotowano 20 zdarzeń (zgon lub progresja choroby), a w odpowiadającej im podgrupie 152 chorych leczonych OBI+CHB – 77 zdarzeń. W **podgrupie bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53***, podobnie jak w populacji ogólnej badania, odnotowano istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do komparatora w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, HR = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,31). Zbliżone wyniki zaobserwowano także w analizie podgrup chorych bez delecji 17 oraz bez mutacji *TP53*. W mniejszej **podgrupie chorych ze zmutowanym *IgHV*** zgon lub progresja choroby wystąpiła u 10 z 58 pacjentów w grupie AKA oraz u 14 z 59 pacjentów w grupie OBI+CHB. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego, choć wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,69 (95% CI: 0,31; 1,56).

W analizie **PFS ocenianej przez badaczy** dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie AKA nie została osiągnięta, a mediana PFS w grupie OBI+CHB była równa 27,8 miesiąca, skuteczność AKA zakresie zapobiegania progresji choroby była istotnie wyższa w porównaniu do OBI+CHB (HR = 0,24 [95% CI: 0,17; 0,32], $p < 0,001$) dla najdłuższego okresu obserwacji). Obserwowano długotrwałe utrzymywanie się skuteczności AKA (prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji lub zgonu po 48 miesiącach wynosiło 77,9%, po 60 miesiącach – 72% oraz po 72 miesiącach – 62%, w grupie OBI+CHB było to odpowiednio: 25,1%, 21% i 17%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 46,9 mies., w **podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53** odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB, HR = 0,19 (0,13; 0,29), $p < 0,0001$ (mediana PFS: AKA vs OBI+CHB, mediany nie osiągnięto vs 28,0 mies.). W **podgrupie pacjentów ze zmutowanym IgHV** nie zaobserwowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby, chociaż wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB w zakresie ocenianego punktu końcowego, HR = 0,52 (95% CI: 0,24; 1,13), $p = 0,551$.

Przeżycie całkowite. W całym analizowanym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, HR = 0,89 (95% CI: 0,58; 1,35), $p = 0,5868$ (dla najdłuższego okresu obserwacji). Przeżycie całkowite po 24 mies. było równe 95%, po 48 mies. – 87,6%, po 60 mies. – 84%, a po 72-mies. – 76%. W grupie kontrolnej (OBI+CHB) było to odpowiednio: 92%, 88%, 82% oraz 75%. Z uwagi na możliwy zakłócający wpływ *cross-over* dopuszczonego w badaniu po progresji choroby na analizę OS (w najdłuższym okresie obserwacji 79 pacjentów [44,6%] z grupy OBI+CHB przeszło na monoterapię AKA), autorzy doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* przeprowadzili dodatkową analizę OS, w której porównywano AKA (odpowiednia grupa chorych z badania *ELEVATE-TN*) vs OBI+CHB (kohorta pacjentów leczonych OBI+CHB z badania *CLL11*). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas monoterapii AKA w porównania do leczenia OBI+CHB, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną zarówno przy wykorzystaniu danych z krótszego (28 mies.), jak i dłuższego (47 mies.) okresu obserwacji, odpowiednio: HR = 0,48 (95% CI: 0,24; 0,99), $p < 0,05$ oraz HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70), $p < 0,001$.

Odpowiedź na leczenie (ORR). Przy medianie obserwacji 28,3 mies. **ORR ocenianą przez IRC** odnotowano u wyższego odsetka pacjentów w grupie AKA względem grupy OBI+CHB, odpowiednio 86% vs 79%, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (RB = 1,09 [95% CI: 0,99; 1,20], $p = 0,0898$). Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u jednego pacjenta w grupie AKA i u 8 pacjentów w grupie OBI+CHB. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA niż w OBI+CHB, RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,98), $p = 0,0476$. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową wynosił 84% w grupie AKA i 72% w grupie OBI+CHB, prawdopodobieństwo osiągnięcia PR było istotnie wyższe w grupie chorych leczonych akalabrutynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,16 (95% CI: 1,04; 1,30), $p = 0,0097$.

W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* odpowiedź na leczenie odnotowano u 75,9% chorych w grupie AKA oraz 81,4% chorych w grupie OBI+CHB, co wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB = 0,93 (95% CI: 0,77; 1,13), p = 0,4701. Z kolei, wśród chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, odsetki ORR były równe 85,9% w grupie AKA oraz 82,2% w grupie OBI+CHB, a porównanie AKA vs OBI+CHB wskazywało na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie, RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,15), p = 0,3812.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. **odpowiedź na leczenie w ocenie badacza** obserwowano u 89% chorych leczonych AKA oraz u 82% chorych w grupie OBI+CHB. W analizach prowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji odsetki chorych utrzymywały się na zbliżonym poziomie (90% w grupie AKA vs 83% w grupie OBI+CHB dla najdłuższego okresu obserwacji). W obliczeniach własnych różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18), p = 0,0586. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHB (p = 0,0499) (analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z dopasowaniem względem statusu delecji 17p). Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR+CRi) wynosił 19,0% (n = 34) w grupie AKA oraz 14% w grupie OBI+CHB dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 74,5 mies.). W obliczeniach własnych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RB = 1,34 (95% CI: 0,84; 2,16). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB (p ≤ 0,0499). Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne były dane dotyczące odpowiedzi częściowej na leczenie (PR, nPR lub PRL) wynosił 58,2 mies., odsetki pacjentów z odpowiedzią częściową były równe 77,7% w grupie AKA oraz 69,5% w grupie OBI+CHB, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,12 (95% CI: 0,99; 1,27), p = 0,0824.

Minimalna choroba resztkowa. W analizie pierwotnej, wśród 14 pacjentów w grupie AKA oraz u 23 pacjentów w grupie OBI+CHB chorych, u których odnotowano CR/CRi w analizie pierwotnej, eradykację MRD zaobserwowano u jednej osoby w grupie AKA oraz u 14 osób w grupie kontrolnej, prawdopodobieństwo eradykacji MRD w krwi obwodowej lub szpiku kostnym było istotnie mniejsze w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, RB = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,80), p = 0,0285. W analizach prowadzonych dla dłuższych okresów obserwacji odnotowano zwiększenie liczby pacjentów leczonych AKA osiągających CR/CRi do 34 pacjentów oraz wzrost odsetka pacjentów z uMRD do 9% (w najdłuższym okresie

obserwacji). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odsetku chorych z uMRD pomiędzy AKA i OBI+CHB; RB = 1,06 (95% CI: 0,19; 5,86), p = 0,9478 (mediana obserwacji 74,5 mies.).

Trwała poprawa hematologiczna. Utrzymującą się poprawę liczby płytek krwi zaobserwowano u 88% leczonych AKA z wyjściową trombocytopenią, w grupie OBI+CHB ten odsetek był równy 50%, prawdopodobieństwo uzyskania trwałej poprawy w zakresie liczby płytek krwi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,76 [95% CI: 1,24; 2,50], p = 0,0016). Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami AKA vs OBI+CHB w zakresie utrzymującej się poprawy stężenia hemoglobiny (RB = 1,31 [95% CI: 0,98; 1,76], p = 0,0677) ani poprawy liczby neutrofilów (RB = 1,80 [95% CI: 0,79; 4,11], p = 0,1633).

Czas do następnego leczenia (TTNT). Wdrożenia kolejnej linii leczenia CLL wymagało 11 (6%) pacjentów z grupy AKA oraz 55 (31%) chorych z grupy OBI+CHB. Mediana czasu do następnej terapii nie została osiągnięta w żadnej z grup, jednak zaobserwowano, że AKA powoduje istotne opóźnienie wystąpienia konieczności podjęcia kolejnego leczenia CLL w porównaniu do terapii OBI+CHB; HR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,40), p < 0,0001.

PROs. W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*), w której wykonano ocenę za pomocą FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem chorych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS \leq 34). Wśród 535 zrandomizowanych pacjentów, kwestionariusz GFS wypełniło wyjściowo 449 chorych (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 141), a GHS 450 pacjentów (AKA, n = 157; OBI+CHB, n = 142). W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie już około 4 tygodnia – średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) i w przypadku kwestionariusza GFS wyniosła 2,76 (n = 136) w AKA oraz 1,26 (n = 121) w OBI+CHB, a w przypadku GHS odpowiednio: 5,35 (n = 137) oraz 2,53 (n = 122). Poprawa utrzymała się do 96 tygodnia – odpowiednio 4,94 (n = 81) oraz 3,86 (n = 38) dla GFS i 7,01 (n = 82) oraz 2,41 (n = 38) dla GHS. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem. Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była znamienne dłuższa podczas monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio 16,9 vs 5,7 miesiąca, p = 0,0376.

Q-TWiST. Analiza Q-TWiST jest alternatywną dla QALY metodą oceny stosunku korzyści do ryzyka terapii przeciwnowotworowych, która uwzględnia następujące parametry: czas z toksycznością (TOX), czas bez

objawów i bez toksyczności (TWiST) oraz czas od nawrotu choroby do zgonu, zakończenia obserwacji lub daty odcięcia danych (REL), na podstawie których obliczano końcowy wynik analizy – czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST). W analizie głównej nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie czasu występowania toksyczności (TOX), MD = -0,15 (95% CI: -1,48, 1,15) mies., p = 0,8245. Odnotowano istotnie dłuższy średni czas bez toksyczności oraz objawów choroby w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, MD = 13,42 (95% CI: 10,49, 16,34) mies., p < 0,0001. Z kolei, czas przeżycia po nawrocie choroby (REL) był istotnie krótszy podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHB: MD = -12,22 (95% CI: -14,68, -9,74) mies., p < 0,0001. Końcowy wynik analizy, tj. czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) w grupie pacjentów leczonych AKA był znamienne dłuższy w porównaniu do OBI+CHB, MD = 7,23 (95% CI: 5,14, 9,29) mies., p < 0,0001 (w analizie głównej).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, liczebność grup była równa 179 pacjentów w grupie AKA i 169 pacjentów w grupie OBI+CHB. Analizy przeprowadzono dla czterech okresów obserwacji, przy medianie obserwacji równej 28,3 mies., 46,9 mies., 58,2 mies. i 74,5 mies.

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

W analizie oceniającej **najczęstsze AEs**, przeprowadzonej przy medianie obserwacji 28,3 mies. odnotowano istotnie częstsze występowanie następujących AEs (bez względu na stopień nasilenia) w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB: ból głowy (RR = 3,12 [95% CI: 1,98; 4,91], p < 0,0001), biegunka (RR = 1,63 [95% CI: 1,14; 2,31], p = 0,0069), urazy (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], p = 0,0016), ból stawów (RR = 3,30 [95% CI: 1,55; 7,05], p = 0,0020), kaszel (RR = 2,08 [95% CI: 1,17; 3,68], p = 0,0124), zakażenie górnych dróg oddechowych (RR = 2,23 [95% CI: 1,24; 4,01], p = 0,0077), zakażenie układu moczowego (RR = 2,60 [95% CI: 1,19; 5,67], p = 0,0167) oraz wysypka (RR = 2,95 [95% CI: 1,37; 6,36], p = 0,0058). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 58,2 mies.) znamienne częstsze występowanie zdarzeń w grupie AKA vs OBI+CHB utrzymywało się dla biegunki, bólu głowy i bólu stawów, odpowiednio: RR = 1,99 (95% CI: 1,42; 2,79), p < 0,0001, RR = 3,30 (95% CI: 2,11; 5,18), p < 0,0001, RR = 4,44 (95% CI: 2,32; 8,49), p < 0,0001. Z kolei, znamienne rzadziej podczas monoterapii AKA w porównaniu do

OBI+CHB odnotowano neutropenię (RR = 0,24 [95% CI: 0,15; 0,37], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem (RR = 0,01 [95% CI: 0,00; 0,11], $p = 0,0005$; z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem), gorączkę (RR = 0,32 [95% CI: 0,17; 0,60], $p = 0,0004$) oraz małopłytkowość (RR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97], $p = 0,0404$). Podobnie, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. ryzyko występowania neutropenii i reakcji związanych z wlewem było istotnie niższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,41), $p < 0,0001$ i RR = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,10), $p < 0,0001$.

W ocenie ryzyka występowania **najczęstszych AEs ≥ 3 stopnia** w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wszystkie istotne statystycznie różnice odnotowano na korzyść AKA. Znamienne rzadziej w grupie AKA vs OBI+CHB występowały: neutropenia (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,37], $p < 0,0001$, mediana obserwacji 58,2 mies.: RR = 0,27 [95% CI: 0,17; 0,42], $p < 0,0001$), reakcje związane z wlewem (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,05 [95% CI: 0,00; 0,85], $p = 0,0380$; mediana 58,2 mies. RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,76], $p = 0,031$; zaznaczyć trzeba, że z uwagi na doustny sposób podawania AKA nie było możliwe wystąpienie reakcji związanych z wlewem) oraz małopłytkowość (mediana obserwacji 28,3 mies.: RR = 0,24 [95% CI: 0,09; 0,61], $p = 0,0031$).

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

Odsetek pacjentów leczonych schematem OBI+CHB, którzy zakończyli terapię z powodu AEs wynosił 16% w grupie AKA i 14% w grupie OBI+CHB (przy medianie obserwacji 58,2 mies). Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na leczenie w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (AKA: 58,0 mies. vs OBI+CHB: 5,6 mies.), w przeprowadzonej analizie nie stwierdzono istotnych różnic między AKA a OBI+CHB w ryzyku występowania **AEs prowadzących do zakończenia terapii**, RR = 1,10 (95% CI: 0,68; 1,79), $p = 0,6933$. W dłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) odsetek pacjentów z grupy AKA, którzy zakończyli leczenie z powodu AEs wynosił 18% (nie podano danych dla grupy kontrolnej).

Wśród predefiniowanych AEs szczególnego zainteresowania klinicznego (bez względu na stopień nasilenia) najczęściej występowały zakażenia, przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. oceniane zdarzenia bez względu na stopień nasilenia odnotowano u 75,4% pacjentów leczonych AKA oraz u 44,4% w grupie OBI+CHB, co wskazywało na istotne zwiększenie ryzyka występowania w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,70 (95% CI: 1,41; 2,05), $p < 0,0001$. U pacjentów leczonych AKA odnotowano także istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących AEs przy porównaniu z OBI+CHB: krwawień (RR = 3,68 [95% CI: 2,36; 5,74], $p < 0,0001$), zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych (migotanie przedsionków (8,9% vs 3,6%, RR = 12,27 [95% CI: 1,62; 92,81], $p = 0,0151$), nadciśnienie tętnicze (7,3% vs 0,6% RR = 2,52 [95% CI: 1,01; 6,28], $p = 0,0478$), wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych (RR = 3,64 [95% CI: 1,63; 8,14], $p = 0,0016$). Poważne krwawienia (*major bleeding*) definiowane jako zdarzenie ciężkie (*serious*) lub w ≥ 3 stopniu nasilenia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia odnotowano u niższego odsetka chorych – AKA vs OBI+CHB, odpowiednio: 4,5% vs 1,2%, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie, RR = 3,78 (95% CI: 0,81; 17,53), $p = 0,0898$. Podczas terapii AKA znamienne rzadziej obserwowano zespół rozpadu guza – RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,51), $p = 0,0148$, NNT = 12 (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.). W najdłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.) u chorych leczonych AKA odnotowano wyniki podobne do poprzednich analiz, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania poszczególnych klinicznie istotnych AEs bez względu na stopień nasilenia.

W większości przypadków **klinicznie istotnych AEs ≥ 3 stopnia nasilenia** nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 58,2 mies. w grupach AKA vs OBI+CHB odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z następującymi AEs ≥ 3 stopnia: migotanie przedsionków (1,1% vs 0,0%), krwawienia (3,4% vs 0,0%), nadciśnienie tętnicze (3,9% vs 3,0%), wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (3,9% vs 1,8%). Podczas terapii AKA znamienne częściej występowały zdarzenia kardiologiczne i zakażenia, odpowiednio RR = 5,66 (95% CI: 1,70; 18,88), $p = 0,0048$ i RR = 2,36 (95% CI: 1,32; 4,23), $p = 0,0039$. Ponadto, w grupie pacjentów leczonych AKA obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania zespołu rozpadu guza w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,58), $p = 0,0196$ (dane dla mediany obserwacji 28,3 mies.).

Akalabrutynib w monoterapii - badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej ACE-CL-001

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe, interwencyjne badanie kliniczne 1/2 fazy, bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu – badanie ACE-CL-001. Do analizowanej

kohorty włączano dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL/SLL, z chorobą aktywną, wymagającą rozpoczęcia terapii, którzy nie wyrażali zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikowali się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących, wg oceny badacza, z ECOG 0-2. Do próby kwalifikowano pacjentów bez względu na obecność mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Jednak część analiz przeprowadzono w podgrupach wyróżnionych w zależności od statusu wybranych mutacji genetycznych, w tym delecji 17p i/lub mutacji *TP53* (obecne vs nieobecne) oraz statusu mutacji *IgHV* (niezmutowany vs zmutowany).

W analizowanej kohorcie mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 64 lata, blisko połowa chorych (46%) była w wieku ≤ 65 lat. U większości pacjentów (66%) stan sprawności oceniono na 1 wg skali ECOG, pozostali chorzy (34%) mieli stan sprawności równy 0 wg skali ECOG. Występowanie delecji 17p odnotowano u 10% pacjentów (9/91), delecji 11q – u 21% (19/91), a mutacji *TP53* – u 14% chorych (9/65). Kariotyp złożony występował u 18% pacjentów (12//66), a niezmutowany *IgHV* – u 62% (57/92).

Skuteczność kliniczna

W publikacji *Byrd 2021* przedstawiono wyniki analizy skuteczności AKA przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, a w doniesieniu konferencyjnym *Byrd 2022* – wyniki końcowej analizy, prezentującej wyniki z blisko o dwa lata dłuższego okresu obserwacji (mediana: 73,7 mies.). Populację uwzględnioną w analizie skuteczności stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (N = 99).

Przeżycie bez progresji (PFS). W krótszym okresie obserwacji mediana przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta, a 48-miesięczne PFS oszacowano na 95,7%. W kolejnym okresie obserwacji wyniki były podobne – mediana PFS nie została osiągnięta, a 72-miesięczne PFS było równe 87%.

W krótszym okresie obserwacji mediana PFS w **podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*** nie została osiągnięta, a 48 miesięczny PFS oszacowano na 98,2%.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies. **w podgrupie pacjentów bez delecji 17p** mediany PFS nie osiągnięto, a odsetek chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. oszacowano na 90%. Podobne wyniki obserwowano w pozostałych podgrupach charakteryzujących się stosunkowo korzystnym rokowaniem – zarówno wśród **chorych ze zmutowanym *IgHV***, jak i u chorych z kariotypem innym niż złożony, mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane odsetki chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. były równe odpowiednio 91% oraz 90%.

Przeżycie bez zdarzenia (EFS). W ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc* oceniano czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: udokumentowana progresja choroby, zgon, zakończenie leczenia z powodu AEs, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. mediana EFS nie została osiągnięta, a 48 miesięczne EFS oszacowano na 89,8%. W analizie przeprowadzonej dla dłuższego okresu obserwacji 72 miesięczne EFS oszacowano na 78%. Zakończenie leczenia z powodu AEs odnotowano u 10 pacjentów (10%), progresję choroby – u 9 (9%), a rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego – u 3 chorych (3%).

Przy medianie obserwacji równej 53 miesiące **w podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53** mediana EFS nie została osiągnięta, a 48 miesięczne EFS oszacowano na 92,8%.

Odpowiedź na leczenie (ORR). Przy medianie obserwacji równej 53 miesięcy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie był równy 97% (96/99). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.) ORR utrzymywał się na takim samym poziomie, w tym u 9% chorych (n = 9) uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 88% (n = 87) – odpowiedź częściową. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*) była równa 3,7 miesiąca 7 (95% CI: 1,7; 22,1).

Trwała poprawa hematologiczna. Przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, wśród 38 pacjentów, u których wyjściowo występowała niedokrwistość, powrót stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych zaobserwowano u 97% chorych (n = 37), a mediana czasu do poprawy była równa 85 dni. W ocenie pozostałych cytopenii, u wszystkich pacjentów z wyjściową neutropenią oraz u 27 z 29 (93%) pacjentów z wyjściową trombocytopenią obserwowano powrót ocenianego parametru do wartości prawidłowych, mediana czasu do poprawy wynosiła 9 dni w ocenie neutropenii oraz 22 dni w ocenie trombocytopenii.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Zarówno w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, jak i w analizie obejmującej blisko o dwa lata dłuższy okres obserwacji (mediana 73,7 mies.), mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. 48 miesięczne prawdopodobieństwo utrzymywania odpowiedzi na leczenie oszacowano na 97% (95% CI: 90; 99), a 66 miesięczne – 89% (95% CI: 80; 94).

Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa AKA przeprowadzono dla dwóch okresów obserwacji, przy medianach obserwacji wynoszących 53 mies. oraz 73,7 mies. Populację uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa stanowili pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę akalabrutynibu (N = 99).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies. co najmniej jedno **ciężkie (serious) zdarzenie niepożądane** odnotowano u 38% pacjentów. Najczęściej obserwowano występowanie zapalenia płuc (n = 4) i sepsy (n = 3), a także zapalenia trzustki (n=2), raka gruczołu krokowego (n=2), gorączki (n=2), zapalenia zatok (n=2) oraz zakażenia dróg moczowych (n=2). Przy medianie obserwacji wynoszącej 53 mies. **zakończenie leczenia z powodu AEs** odnotowano u 6 pacjentów (6,1%), przy obserwacji dłuższej o blisko dwa lata (mediana 73,7 mies.) – u 11 chorych (11,1%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 mies., do **najczęstszych AEs** należały: biegunka (51%), ból głowy (45%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44%), ból stawów (42%) i stłuczenia (42%). U ocenianych pacjentów dość często występowały także wzrost masy ciała, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nadciśnienie tętnicze, objawy z górnych dróg oddechowych, upadki i zmęczenie. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie nasilenie (1 albo 2 stopień). Odsetki pacjentów, u których obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych 3 stopnia były stosunkowo niskie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (10%), biegunki (5%) oraz bólu głowy (5%). Podobne wyniki obserwowano w dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.), do najczęstszych AEs (bez względu na stopień nasilenia) należały: ból stawów (56%), biegunka (54%), stłuczenia (51%), zakażenia górnych dróg oddechowych (49%) i ból głowy (48%). Odsetki pacjentów, u których występowały AEs 3 stopnia utrzymywały się na stosunkowo niskim poziomie, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego (12%), zapalenia płuc (8%), neutropenii (8%), biegunki (6%) oraz omdleń (6%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, wśród **istotnych klinicznie AEs** najczęściej obserwowano występowanie zakażeń (84%). Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenia zatok przynosowych (odpowiednio 44% oraz 21%). U ocenianych pacjentów stosunkowo często występowały krwawienia (65%), jednak odsetek chorych, u których obserwowano występowanie krwawień ≥ 3 stopnia nasilenia był znacznie niższy (3%), a poważne krwotoki (*major bleeding*) odnotowano u 4 chorych (były to przypadki krwotoku do siatkówki, krwiomoczu, pourazowego krwotoku wewnątrzczaszkowego oraz

krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego). Występowanie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowano u 20% pacjentów leczonych AKA, w tym migotanie przedsionków wystąpiło u 5% chorych. Nie odnotowano żadnych przypadków tachyarytmii komorowych. Nadciśnienie tętnicze obserwowano u 22% chorych, u większości chorych występowało nadciśnienie łagodne. Występowanie AEs ≥ 3 stopnia odnotowano u 11% chorych. Wtórne pierwotne nowotwory złośliwe wystąpiły u 26 pacjentów (26%), po wyłączeniu z oceny nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry – u 11 pacjentów. W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies., w której uwzględniono dane z obserwacji wydłużonej o prawie dwa lata, zaobserwowano podobne wyniki. Najczęstszym AEs szczególnego zainteresowania klinicznego były zakażenia (87%), w tym zdarzenia ≥ 3 stopnia odnotowano u 19% pacjentów. Występowanie krwawień stwierdzono u 74% chorych, jednak, podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji, odsetek pacjentów ze zdarzeniem ≥ 3 stopnia był zdecydowanie niższy (7%). Z kolei, nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków (bez względu na stopień nasilenia) występowało odpowiednio u 22% oraz 5% chorych (dla zdarzeń ≥ 3 stopnia było to odpowiednio 11% oraz 3%).

Akalabrutynib w monoterapii - badania obserwacyjne

Do analizy włączono 3 badania obserwacyjne, pozwalające na ocenę skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Jacobs 2024*, *Lu 2023* oraz *Roeker 2023*. Wszystkie miały charakter retrospektywny, zostały przeprowadzone w oparciu o dane zaczerpnięte z rejestrów danych medycznych gromadzących informacje na temat pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. Do każdego z badań włączano pacjentów, którzy stosowali AKA lub IBR w leczeniu CLL/SLL, następnie chorych analizowano w dwóch odrębnych kohortach, a głównym założeniem wymienionych badań było przeprowadzenie porównania AKA z IBR w zakresie ocenianego punktu końcowego. W związku z faktem, że IBR nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie, w analizie własnej opisywano wyłącznie kohorty leczonych AKA i nie ekstrahowano danych dotyczących kohort, do których włączono chorych leczonych IBR ani wyników porównań AKA vs IBR przeprowadzonych przez autorów wymienionych badań. Ostatecznie, w niniejszej analizie uwzględniono następujące populacje pacjentów: 373 chorych włączonych do kohorty AKA, analizowanych w badaniu *Jacobs 2024*, 140 pacjentów włączonych do kohorty AKA w badaniu *Lu 2023* oraz 67 chorych stosujących AKA w pierwszej linii leczenia CLL, którzy stanowili podgrupę wyróżnioną w obrębie kohorty obejmującej pacjentów leczonych AKA w dowolnej linii terapii, z badania *Roeker 2023*.

Skuteczność praktyczna

Czas do kolejnego leczenia (TTNT). TTNT stanowił punkt końcowy oceniany w badaniu *Jacobs 2024*, liczebność populacji uwzględnionej w analizie wyniosła 373 pacjentów leczonych AKA. W analizowanym okresie obserwacji (mediana: 11,9 mies.) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego odnotowano u 7,5% pacjentów (n = 28), lekiem najczęściej stosowanym przez pacjentów w drugiej linii leczenia CLL był wenetoklaks. Wśród 28 chorych rozpoczynających kolejną terapię CLL, mediana TTNT była równa 4,6 mies. (średnia: 6,2 mies.). Z kolei, w analizie uwzględniającej wszystkich ocenianych pacjentów (n = 373), przeprowadzonej przez autorów badania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, mediany TTNT nie osiągnięto. Wg przeprowadzonych oszacowań prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. bez rozpoczęcia kolejnej linii leczenia) po 3 miesiącach było równe 97,1% i utrzymywało się na wysokim poziomie również dla dłuższych okresów obserwacji; po 12 miesiącach wynosiło 91,2%, a po 24 miesiącach – 88,3%.

Czas do zakończenia leczenia (TTD). TTD był głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Roeker 2023*. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.) 13,4% pacjentów (n = 9) z analizowanej podgrupy (chorzy leczeni AKA w pierwszej linii terapii CLL, N = 67) zakończyło leczenie AKA, mediana czasu do zakończenia leczenia (TTD) nie została osiągnięta.

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD). W analizowanej podgrupie z badania *Roeker 2023*, do której włączano chorych leczonych AKA w pierwszej linii leczenia CLL (N = 67) jednym z ocenianych punktów końcowych był TTNTD. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.), wśród ocenianych pacjentów (N = 67) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon odnotowano u 9 chorych (13,4%). W przeprowadzonej analizie mediana TTNTD nie została osiągnięta (średnia TTNTD była równa 15,1 mies.).

Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z VEN+OBI. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano analizę MAIC (opisaną w publikacji *Davids 2021* oraz doniesieniu konferencyjnym *Davids 2021a*), w której porównano akalabrutynib ze schematami opartymi między innymi na wenetoklaksie w leczeniu I linii pacjentów z CLL, co pozwoliło na porównanie schematów AKA vs WEN+OBI. W analizie

wykorzystywano indywidualne dane pacjentów uczestniczących w badaniu *ELEVATE-TN*, dopasowując kohortę tego badania w sposób pozwalający uzyskać zbliżone wartości wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów do tych raportowanych w publikacjach odnośnie badania *CLL14*. Charakterystyki wyjściowe uwzględniane w analizie zostały wyselekcjonowane na podstawie wstępnego oszacowania możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi, i ostatecznie w analizie uwzględniano następujące charakterystyki: wiek, płeć, rozległą chorobę (zmiany ≥ 5 cm), obecność delecji del(17p) lub del(11p), mutacje genu TP53, stopień sprawności wg ECOG, wyjściową zawartość beta-2 mikroglobulin ($>3,5$ mg/l), stopień zaawansowania nowotworu według wskaźników Rai lub Bineta, złożony kariotyp, status mutacji IGHV, klirens kreatyniny, oraz wynik oceny skali CIRS (z ang. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*).

Po ustaleniu wag pozwalających na dopasowanie charakterystyk wyjściowych ocenianych populacji, zostały one wykorzystane w procesie obliczenia różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu (ocena PFS), ryzyku zgonu (ocena OS – jedynie w doniesieniu *Davids 2021a*) oraz ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (ocena bezpieczeństwa – ograniczono ocenę do wybranych zdarzeń niepożądanych występujących w stopniu nasilenia 3 lub 4, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych [SAEs]).

Skuteczność kliniczna

Zarówno w krótszym (mediana około 28 miesięcy), jak i w dłuższym okresie obserwacji (mediana obserwacji 40-47 miesięcy), analizy MAIC wskazywały na podobne ryzyko **progresji choroby lub zgonu (PFS)** w danym czasie wśród pacjentów otrzymujących oceniane interwencje (AKA vs WEN+OBI): HR = 1,24 (95% CI: 0,57; 2,70), $p = 0,59$ w analizie z krótszym okresem obserwacji oraz HR = 0,96 (95% CI: 0,56; 1,65), $p = 0,883$ w analizie z dłuższym okresem obserwacji. Podobnie, nie obserwowano różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)** w dłuższym okresie obserwacji obu badań: HR = 0,99 (95% CI: 0,51; 1,91), $p = 0,974$.

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano różnicy w częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych pomiędzy ocenianymi grupami: RD = -9,5 (95% CI: -21,1; 2,1) punktów procentowych, $p = 0,11$, ale w przypadku AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4, częstość ich występowania była istotnie mniejsza wśród pacjentów otrzymujących akalabrutynib: RD = -23,7 (95% CI: -34,4; -13,0), $p < 0,001$. W ocenie poszczególnych

zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4, w większości przypadków obserwowano istotnie mniejszą częstość ich występowania w grupie akalabrutynibu, w porównaniu do grupy WEN+OBI – wyjątek stanowiły zdarzenia pojawienia się gorączki neutropenicznej, niedokrwistości, oraz zapalenia płuc, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (choć kierunek efektu wskazywał na mniejszą częstość zdarzeń po stronie akalabrutynibu).

W doniesieniu konferencyjnym *Davids 2021a*, prezentującym wyniki analizy MAIC dla porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem z dłuższego okresu obserwacji podano, że w porównaniu z WEN+OBI terapia akalabrutynibem skutkowała istotnym zmniejszeniem częstości występowania gorączki neutropenicznej, leukopenii, neutropenia, trombocytopenii, , nieczerniakowego złośliwego nowotworu skóry oraz innych wtórnych nowotworów.

Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie Buchera

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z VEN+OBI do oceny włączono opisaną powyżej analizę MAIC, dodatkowo wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera, w **uwzględniono dane z dwóch badań**: *ELEVATE-TN* (dane po stronie akalabrutynibu) oraz *CLL14* (dane po stronie wenetoklaksu). Badania te uwzględniały wspólny komparator, którym w tym przypadku było skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem (OBI+CHB). Oba uwzględnione badania kliniczne były próbami z randomizacją i były prowadzone bez zaślepienia, w wielu ośrodkach.

Ogółem, do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci, według kryteriów iwCLL. Badania uwzględniały dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia, takie jak wynik wiek ≥ 65 lat (*ELEVATE-TN*) lub CIRS >6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min (ogółem w *CLL14* lub u pacjentów <65 rż w *ELEVATE-TN*). W badaniu *ELEVATE-TN* zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów – tego kryterium nie zastosowano w badaniu *CLL14* i mogli uczestniczyć w nim chorzy z gorszym stopniem sprawności, w praktyce jednak brak tego kryterium nie miał znaczenia, gdyż w badaniu *CLL14* uwzględniono tylko jedną osobę ze stopniem sprawności >2 punktów (w grupie wenetoklaksu z obinutuzumabem).

Pacjenci uczestniczący w obu badaniach byli ogólnie w podobnym wieku (mediana wyniosła około 71 lat), ale w badaniu *CLL14* udział chorych w wieku 75 lat lub więcej był nieco wyższy w porównaniu do próby *ELEVATE-TN* – w szczególności, w grupie OBI+CHB (grupa stanowiąca odniesienie w porównaniu

pośrednim) badania *CLL14* odsetek pacjentów w wieku 75 lat lub więcej wynosił 36,1%, w porównaniu do 29,4% w badaniu *ELEVATE-TN*. W badaniu *CLL14* obserwowano również wyższy odsetek mężczyzn (66% vs 40% w grupach kontrolnych obu badań) w porównaniu z próbą *ELEVATE-TN*, w której uwzględniono więcej kobiet. Z kolei, w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono nieco więcej pacjentów w stopniu sprawności ECOG 0 lub 1 – w grupie OBI+CHB tego badania odsetek takich chorych wynosił 94%, podczas gdy w grupie kontrolnej badania *CLL14* odsetek ten wynosił 88%.

Oceniane badania różniły się czasem podania ocenianych interwencji – w próbie *ELEVATE-TN* akalabrutynib stosowano bez ustalonego czasu leczenia – lek podawano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu *CLL14* oceniano z kolei skuteczność terapii wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem, które podawano w ustalonej z góry liczbie cykli 12 – natomiast obinutuzumab stosowano dożylnie przez 6 cykli. W obu badaniach, grupę kontrolną stanowiła terapia obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem (OBI+CHB) stosowanych przez różną liczbę cykli – 6 w badaniu *ELEVATE-TN* oraz 12 w badaniu *CLL14*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W analizie prowadzonej w populacji ogólnej, w momencie analizy PFS dla głównej analizy (w obu badaniach po okresie obserwacji około 28 miesięcy), porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych interwencji (AKA vs WEN+OBI): HR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,10). W ocenie badaczy różnice wskazywały natomiast na istotną korzyść akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną wenetoklaksu i obinutuzumabu: HR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,87). Podobnie, analizy przeprowadzone po około 6 latach obserwacji wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść akalabrutynibu: HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90).

Dane dla podgrupy pacjentów z mutacją IGHV w obu badaniach dotyczyły jedynie oceny badaczy. Wynik porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI (w okresie obserwacji około 28 miesięcy) wskazywał na podobny wpływ obu leków na przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów ze zmutowanymi IGHV: HR = 1,08 (95% CI: 0,34; 3,42). W dłuższym okresie obserwacji (około 6 lat) wyniki porównania pośredniego wciąż wskazywały na podobny efekt akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem: HR = 1,27 (95% CI: 0,57; 2,82).

Wśród pacjentów bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, w ocenie badaczy wykonanej w ramach analizy głównej obu badań (mediana obserwacji około 28 miesięcy), nie stwierdzono różnic pomiędzy

ocenianymi interwencjami w prowadzonym porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI: HR = 0,83 (95% CI: 0,38; 1,81). Z kolei, w dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji około 6 lat), wynik porównania pośredniego wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z WEN+OBI: HR = 0,62 (95% CI: 0,40; 0,96).

Przeżycie całkowite. Zarówno w krótszym okresie obserwacji, jak i po około 6 latach, mediany przeżycia całkowitego w obu badaniach, w każdej z analizowanych grup, nie zostały osiągnięte. Ryzyko zgonu pacjenta było więc zbliżone w przypadku wszystkich ocenianych terapii, i w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI w krótszym okresie obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: HR = 0,48 (95% CI: 0,18; 1,32). Podobnie, po około 6 latach obserwacji, ryzyko zgonu pacjenta nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi interwencjami: HR = 1,29 (95% CI: 0,73; 2,26).

Ogólna odpowiedź na leczenie. Porównanie pośrednie wskazywało jednak na podobny efekt obu ocenianych interwencji – w porównaniu AKA z WEN+OBI (w ramach głównych analiz badań, po okresie o medianie około 28 miesięcy) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie ORR: RB = 0,92 (95% CI: 0,80; 1,05).

Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim obserwowano bardzo zbliżone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą AKA oraz WEN+OBI i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RR = 1,01 (95% CI: 0,96; 1,07). Porównanie pośrednie wskazywało jednak na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem WEN+OBI: RR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85), NNT = 5 (95% CI: 3; 5). Nie obserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,25 (95% CI: 0,83; 1,88), a także w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, RR = 0,58 (95% CI: 0,28; 1,21).

Akalabrutynib vs ibrutynib + wenetoklaks – porównanie pośrednie Buchera

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA vs IBR+WEN. W porównaniu pośrednim akalabrutynibu (AKA) oraz ibrutynibu skojarzonego z wenetoklaksem (IBR+WEN) wykorzystano dwa badania kliniczne: po stronie akalabrutynibu użyto danych z badania *ELEVATE-TN*, natomiast po stronie ibrutynibu – dane z badania *GLOW*. Obie próby były badaniami klinicznymi 3 fazy prowadzonymi bez

zaślepienia. W badaniu *ELEVATE-TN* randomizacji poddano 179 pacjentów do grupy otrzymującej akalabrutynib (AKA) i 177 pacjentów do grupy otrzymującej obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB). Z kolei w badaniu *GLOW* randomizacji poddano 106 pacjentów do grupy otrzymującej ibrutynib z wene-toklaksem (IBR+WEN) oraz 105 pacjentów do grupy OBI+CHB.

Do obu badań włączono chorych wcześniej nieleczonych, z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w aktywnej postaci wymagającej leczenia, według kryteriów iwCLL. W badaniu *GLOW* wymagano dodatkowo mierzalnych zmian w węzłach chłonnych. Badania uwzględniały dorosłych chorych obojga płci spełniających dodatkowe kryteria obciążenia chorobą, takie jak wynik CIRS > 6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min (w przypadku wieku 65 lat i więcej, dodatkowe kryteria nie były wymagane). W obu badaniach zaznaczono również, że kwalifikowani pacjenci powinni mieć stan sprawności ECOG wynoszący 0-2 punktów.

Oba badania uwzględniały głównie starszych pacjentów – mediany (lub średnie w badaniu *GLOW*) wynosiły około 70-71 lat i od 27% do 35% uczestników miało przynajmniej 75 lat. Badania różniły się rozkładem płci – w próbie *ELEVATE-TN* uwzględniono więcej kobiet niż mężczyzn (których było około 38-40%), natomiast w badaniu *GLOW* mężczyźni stanowili większość (55-60%). Populacja badania *GLOW* była bardziej obciążona występującymi dodatkowo schorzeniami – średni wynik skali CIRS wynosił w tym badaniu 8-9 punktów, podczas gdy w badaniu *ELEVATE-TN* raportowana mediana wynosiła od 5,5-6,0 punktów. W obu badaniach przeciętny klirens kreatyniny wynosił powyżej 60 ml/min – mediana w badaniu *ELEVATE-TN* wynosiła 70,0-75,0, natomiast średnia wartość w badaniu *GLOW* była nieco niższa i wynosiła 63-67 ml/min. Pomimo obciążenia dodatkowymi chorobami, większość pacjentów biorących udział w obu badaniach miała dobrą sprawność – 92-94% chorych w badaniu *ELEVATE-TN* miało stopień sprawności według skali ECOG 0-1, natomiast w badaniu *GLOW* odsetek chorych z taką oceną wynosił około 88-89%.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. W ramach porównania populacji ogólnych obu badań, a także populacji z brakiem mutacji/delecji TP53, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu w danym czasie: w ocenie niezależnej komisji, po medianie około 28 miesięcy, hazard względny dla PFS (AKA vs IBR+WEN) wynosił 0,93 (95% CI: 0,48; 1,78).

W zestawieniu danych w populacji bez mutacji/delecji TP53, po około 28 miesiącach obserwacji hazard względny dla zdarzenia progresji choroby lub zgonu dla porównania AKA vs IBR+WEN wynosił 0,88 (95% CI: 0,43; 1,81), natomiast po około 46 miesiącach 0,89 (95% CI: 0,49; 1,61).

W ocenie chorych z mutacjami IGHV również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami AKA oraz IBR+WEN. Hazard względny dla progresji choroby lub zgonu po około 28 miesiącach obserwacji wynosił w tej podgrupie dla porównania AKA vs IBR+WEN 2,96 (95% CI: 0,91; 9,62), natomiast po około 46 miesiącach analogiczny hazard względny wynosił 4,18 (95% CI: 0,98; 17,83).

Przeżycie całkowite. Zarówno przy wykorzystaniu danych z głównej analizy obu badań (po okresie obserwacji o medianie około 28 miesięcy), jak również w analizie po dłuższym okresie obserwacji (około 46 miesięcy), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem w ryzyku zgonu: HR = 1,05 (95% CI: 0,45; 2,42) oraz HR = 1,03 (95% CI: 0,40; 2,62) odpowiednio dla obu okresów obserwacji.

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). W porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RB = 1,06 (95% CI: 0,92; 1,23), co wskazywało na podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie wskazywało na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia po zastosowaniu akalabrutynibu w porównaniu ze schematem IBR+WEN: RR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 4). Nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy tymi interwencjami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR = 0,87 (95% CI: 0,52; 1,45), ale wynik porównania pośredniego wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z IBR+WEN: RR = 0,11 (95% CI: 0,02; 0,55), NNT = 7 (95% CI: 5; 7).

Akalabrutynib vs zanubrutynib – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących AKA vs ZAN lub umożliwiających jednowęzłowe porównanie pośrednie przez wspólny komparator. Odnaleziono natomiast opracowania

(doniesienia konferencyjne *Kittai 2023* oraz *Alan 2023*, a także materiały firmy AstraZeneca, AZ 2024), w ramach których przeprowadzono pośrednie porównanie z dopasowaniem (MAIC) u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL bez delecji del(17p).

W analizie MAIC wykorzystano dane z badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*. Po stronie badania *ELEVATE-TN* autorzy analiz dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów, więc kohorta tego badania została dopasowana do kohorty badania *SEQUOIA* względem raportowanych w publikacji dla tej próby charakterystyk wyjściowych pacjentów. W pierwszej kolejności, pacjenci z delecją del(17p) zostali wykluczeni z kohorty badania *ELEVATE-TN*, aby dopasować ją do kryteriów włączenia stosowanych w badaniu *SEQUOIA*. Dopasowanie zostało przeprowadzone następnie na podstawie czynników uznanych za prognostyczne i/lub predykcyjne dla ocenianego przez badacza czasu przeżycia wolnego od progresji (INVPFS) w eksploracyjnej wieloczynnikowej analizie regresji Coxa w badaniu *ELEVATE-TN*: status ECOG, stadium Bineta, obecność masywnej choroby, poziom β 2-mikroglobuliny, cytopenia, delecja del(11q), trisomia 12, status IGHV i mutacji TP53.

Skuteczność kliniczna

W analizie MAIC po dopasowaniu obu kohort 24-miesięczne PFS wynosiło 92% (95% CI: 85%; 96%) w grupie AKA oraz 88% (95% CI: 82%; 92%) w grupie zanubrutynibu i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami w ryzyku progresji pacjenta lub zgonu: HR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,45). W doniesieniu *Alan 2023* analizę wykonano na podstawie danych z dalszego okresu obserwacji – 36-miesięczne PFS wyniosło 86% (95% CI: 78%; 91%) w grupie AKA oraz 84% (95% CI: 79%; 88%) w grupie zanubrutynibu i obserwowane różnice pomiędzy tymi grupami również nie były istotne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,53; 1,56).

Bezpieczeństwo

Ogółem, profil bezpieczeństwa obu leków zestawianych w ramach analiz MAIC był podobny. Szansa wystąpienia nadciśnienia tętniczego była istotnie niższa po stronie akalabrutynibu w obu analizach: OR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,72) w doniesieniu *Kittai 2023* oraz 0,44 (95% CI: 0,20; 0,99) w *Alan 2023*, ale istotnie niższą szansę wystąpienia nadciśnienia w stopniu 3 lub wyższym obserwowano jedynie w ramach analizy wrażliwości (OR = 0,31 [95% CI: 0,11; 0,85]). Z kolei, w analizie wykonanej w ramach doniesienia *Kittai 2023* obserwowano istotne zwiększenie szansy wystąpienia bólów głowy po zastosowaniu akalabrutynibu: OR = 5,39 (95% CI: 3,21; 9,06).

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

17 Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Przebieg kliniczny CLL jest bardzo zróżnicowany. W początkowej fazie choroba przebiega na ogół bezobjawowo, ale po fazie łagodnego nasilenia dolegliwości choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem po średnio 5-10 latach. Zgony pacjentów są zwykle związane z progresją choroby lub poważnym zakażeniem. Możliwy jest również bardziej agresywny przebieg choroby, w wyniku którego zgon może nastąpić szybciej, już po 2-3 latach. W rzadkich przypadkach (około 2-3%) przewlekła białaczka limfocytowa może ulec transformacji do bardziej agresywnej postaci chłoniaka – proces ten jest znany pod nazwą zespołu Richtera (*APD Calquence 2024*).

Zgodnie z zalecaniami Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Polish Adult Leukemia Group-CLL z 2023 r. u chorych z CLL ze zmutowanymi genami *IGVH*, bez istotnych schorzeń współistniejących w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie bez immunochemioterapii, tj. wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks + ibrutynib, a alternatywnie ibrutynib lub akalabrutynib (dopuszcza się również zastosowanie w tej grupie pacjentów immunochemioterapii). Z kolei w leczeniu chorych z współistniejącymi schorzeniami niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii jako standard leczenia wskazano skojarzenia WEN + OBI lub inhibitory BTK: IBR, AKA, ZAN. Wśród chorych bez delecji 17p lub mutacji *T53* i z niezmutowanymi genami *IGVH* u pacjentów bez istotnych współistniejących schorzeń należy zastosować inhibitory BTK (IBR, AKA, ZAN) lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem. Podobnie, u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi zaleca się WEN + OBI, IBR, AKA i ZAN (*PTHIT-PALG-CLL 2023*). Podobne zalecenia odnaleziono w najnowszych, wytycznych opublikowanych przez zagraniczne towarzystwa naukowe (*DGHO 2023, NCCN 1.2024, BSH 2022*), w których jako leki preferowane wśród pacjentów bez delecji 17p/mutacji *TP35* lub ze zmutowanymi genami *IgHV* wymieniane są inhibitory kinazy Brutona (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib) w monoterapii lub w skojarzeniu oraz leczenie skojarzone WEN+OBI i IBR+WEN (*APD Calquence 2024*).

Odnosząc się do wymienionych powyżej zalecanych schematów leczenia, w warunkach polskich, zgodnie z zapisami programu lekowego, dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL bez delecji 17p/mutacji *TP53* refundowane jest leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynibem z wenetoklaksem oraz zanubrutynibem w monoterapii (wśród pacjentów z delecją 17p/mutacją *TP53* lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowane są

wymienione leki, a także akalabrutynib w monoterapii oraz ibrutynib w monoterapii) (MZ 11/12/2023). Należy zauważyć więc, że istnieją rozbieżności pomiędzy leczeniem refundowanym dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, bez delecji 17p/mutacji *TP53* lub ze zmutowanym *IgHV* oraz lekami rekomendowanymi w tej grupie chorych, zgodnie z najnowszymi wytycznymi postępowania, opublikowanymi przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe.

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygeny limfocyty B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania (*ChPL Calquence 2024*). Od 23 lipca 2020 r. produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest dopuszczony na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL), wcześniej nieleczonych, lub którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (*APD Calquence 2024*).

Należy zauważyć, że dla wcześniej nieleczonych pacjentów bez delecji 17p/mutacji *TP53* lub ze zmutowanymi genami *IgHV* refundowane są tylko niektóre nowoczesne terapie, zalecane u tych chorych jako leki pierwszego wyboru, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych. W szczególności akalabrutynib nie jest objęty finansowaniem w tej grupie chorych (jest refundowany jedynie dla części pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, tj. u chorych z delecją 17p /mutacją w genie *TP53* lub niezmutowanym statusem *IgHV*), co nie jest zgodne z obecnym stanem wiedzy oraz wytycznymi praktyki klinicznej, gdzie akalabrutynib jest zazwyczaj pozycjonowany podobnie do wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (*APD Calquence 2024*). Również, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, bez ograniczeń na obecność cech molekularnych. W związku z powyższym, objęcie refundacją akalabrutynibu w populacji pacjentów bez delecji 17p/mutacji *TP53* lub ze zmutowanymi genami *IgHV* stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tych chorych, wynikające z ograniczonej dostępności nowych leków celowanych, rekomendowanych w najnowszych wytycznych jako leki pierwszego wyboru w tej grupie pacjentów. Objęcie finansowaniem AKA, tj. inhibitora kinazy Brutona drugiej generacji (lek o selektywnym mechanizmie działania), stosowanego aktualnie w praktyce klinicznej w Polsce w innych wskazaniach, o udowodnionej

skuteczności, akceptowalnym i znanym profilu działań niepożądanych, zwiększyłoby możliwość wyboru optymalnego leczenia wśród tych pacjentów. Ponadto, pozwoliłoby to na objęcie finansowaniem AKA w całej populacji pacjentów z CLL, co jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi leku obowiązującymi w Unii Europejskiej.

W związku z powyższym, wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w populacji nieobjętej refundacją – dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonej przewlekłą białaczką limfocytową, bez delecji 17p/mutacji w genie TP53 lub ze zmutowanym *IgHV*, ze wskazaniami do leczenia wg iwCLL. Jako komparatory w przeprowadzonym porównaniu wybrano leki zalecane i preferowane w populacji docelowej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz refundowane we wnioskowanym wskazaniu – są to: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, zanubrutynib w monoterapii, wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem oraz, jako komparator dodatkowy - obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (*APD Calquence 2024*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo akalabrutynibu (AKA) w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabem i chlorambucylem (OBI+CHB) w poszukiwanej populacji – *ELEVATE-TN*. Do badania włączano chorych z wcześniej nieleczonej CLL, bez względu na status mutacji genetycznych, jednak zaplanowano wykonanie u włączonych pacjentów analizy genetycznej oraz przeprowadzenie analiz w podgrupach wyróżnionych ze względu na obecność wybranych mutacji genetycznych. W kryteriach włączenia do badania uwzględniono wiek ≥ 65 lat lub w przypadku młodszych chorych > 18 i < 65 lat dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako: klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS (te ograniczenia były konieczne z uwagi na wskazania rejestracyjne dla komparatora – OBI+CHB). Jednak, z uwagi na fakt, że w badaniu oceniano wyłącznie pacjentów obciążonych (z powodu podeszłego wieku lub chorób współistniejących) w populacji obejmującej młodszych chorych, bez dodatkowych należy spodziewać się co najmniej podobnej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Założenie to jest zgodne z wnioskowaniem przyjętym przez Europejską Agencję Leków, przedstawionym w dostępnym na stronie EMA Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR, z ang. *European Public Assessment Report*), opublikowanym przy dopuszczeniu AKA do obrotu, w którym komentując wyniki badania *ELEVATE-TN* podano, że ekstrapolacja wyników skuteczności odnotowanych w populacji pacjentów włączonych do badania na populację młodszych chorych, bez dodatkowych obciążeń (*fit*) jest akceptowalna (*EPAR 2020*). W badaniu, dla pierwszorzędowego punktu końcowego ocenianego

w badaniu (PFS) obserwowano spójne wyniki analiz uwzględniających ocenę niezależnej komisji (IRC) oraz ocenę badaczy. Ryzyko progresji lub zgonu w grupie pacjentów leczonych akalabrutynibem było istotnie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej. Zgodnie z przeprowadzonymi przez autorów badania oszacowaniami, odsetek pacjentów leczonych AKA, pozostających bez zdarzenia (tj. progresji choroby lub zgonu) utrzymywał się na wysokim poziomie przez cały, sześcioletni okres obserwacji. W podgrupach chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* obserwowano wyniki zbliżone do populacji ogólnej. Z kolei, wśród pacjentów ze zmutowanym *IgHV* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku progresji choroby lub zgonu, choć wynik liczbowy wskazywał na większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHB. Jednak, obserwowane wyniki wskazywały na wysoką skuteczność stosowanego leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. W ocenie ORR prowadzonej przez IRC w obu grupach (AKA vs OBI+CHB) obserwowano wysokie odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na stosowane leczenie (ORR), nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W analizach przeprowadzonych w poszukiwanych podgrupach (pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, pacjenci ze zmutowanym *IgHV*) obserwowano wyniki zbliżone do populacji ogólnej. W analizie prowadzonej przez badaczy w obu analizowanym grupach ORR utrzymywało się na wysokim poziomie przez cały okres obserwacji. W obliczeniach własnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (AKA vs OBI+CHB), jednak, w analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHB (analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z dopasowaniem względem statusu delecji 17p). W ocenie przeżycia całkowitego nie stwierdzono istotnych różnic między AKA, a OBI+CHB. Należy jednak pamiętać o oczekiwanym wieloletnim przeżyciu w tej jednostce chorobowej oraz dopuszczonym *cross-over*, umożliwiającym pacjentom przejście z grupy kontrolnej na leczenie AKA po wystąpieniu progresji, co mogło mieć zakłócający wpływ na obserwowane wyniki. W analizie bezpieczeństwa wykazano istotnie mniejsze ryzyko jakichkolwiek AEs (bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia) podczas terapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHB, pomimo dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie AKA w porównaniu do grupy kontrolnej. Większość obserwowanych zdarzeń było 1 lub 2 stopnia nasilenia, a w całym, 6-letnim okresie obserwacji, AEs prowadzące do zakończenia leczenia AKA wystąpiły u kilkunastu procent pacjentów leczonych AKA. Ze względu na drogę administracji reakcje związane z wlewem występowały tylko po stronie komparatora. W grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB obserwowano także znamienne mniejsze prawdopodobieństwo występowania neutropenii i małopłytkowości. Natomiast istotnie częściej podczas terapii AKA występowały ciężkie AEs ogółem oraz zdarzenia niepożądane, w tym ból głowy, biegunka, urazy czy bóle

stawów (bez względu na stopień nasilenia, dla zdarzeń ≥ 3 stopnia nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami). Większość AEs szczególnego zainteresowania klinicznego (bez względu na stopień nasilenia) występowała znamienne częściej w grupie AKA niż w grupie kontrolnej, jednak, przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia, większość poszczególnych AEs obserwowano u kilku procent pacjentów leczonych AKA, a istotne statystycznie różnice w ryzyku występowania AEs w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB występowały jedynie dla zakażeń i zdarzeń kardiologicznych ogółem. Ogółem, wyniki badania *ELEVATE-TN* wskazywały na wysoką skuteczność AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia, utrzymującą się w całym, sześcioletnim okresie obserwacji, istotną przewagę AKA nad OBI+CHB w zakresie zmniejszania ryzyka progresji lub zgonu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa akalabrutynibu.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono interwencyjne, jednoramienne badanie ACE-CL-001. W analizowanej kohorcie odnotowano wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie akalabrutynibem. Wśród chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią na AKA obserwowano długotrwałe utrzymywanie się remisji choroby podczas terapii. Ponadto, w całym sześcioletnim okresie obserwacji utrzymywała się wysoka skuteczność AKA w zakresie zapobiegania progresji choroby lub zgonu (mediana PFS nie osiągnięto, oszacowany odsetek pacjentów bez zdarzenia [tj. progresji lub zgonu] utrzymywał się na wysokim poziomie). W poszukiwanych podgrupach (pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, pacjenci ze zmutowanym *IgHV*) obserwowano wyniki zbliżone do populacji ogólnej, wskazujące na wysoką skuteczność AKA w zakresie zapobiegania progresji choroby lub zgonu wśród tych pacjentów. W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano stosunkowo niskie prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu AEs wśród analizowanych pacjentów. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie nasilenie, a odsetki pacjentów, u których obserwowano występowanie zdarzeń 3 stopnia najczęściej wynosiły kilka procent, najczęściej obserwowano występowanie nadciśnienia tętniczego i biegunki. Ogółem, wyniki dotyczące oceny skuteczności AKA obserwowane w badaniu ACE-CL-001 były spójne z odpowiadającymi im wynikami badania *ELEVATE-TN* i potwierdzały skuteczność i bezpieczeństwo AKA stosowanego u wcześniej nieleczonych chorych z CLL.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone na podstawie informacji z rejestrów medycznych, pozwalające na poszerzenie informacji na temat skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL: *Jacobs 2024*, *Lu 2023*, *Roeker 2023*. Wszystkie badania uwzględnione w analizie prowadzono w oparciu o dane chorych leczonych AKA w warunkach rzeczywistej praktyki w USA, w związku z czym stosowanie AKA powinno być zgodne ze wskazaniami

rejestracyjnymi wg FDA. Zgodnie z przeprowadzonymi przez autorów badania *Jacobs 2024* oszacowaniami, w analizowanym okresie większość pacjentów nie wymagała rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Wśród pacjentów włączonych do badania *Roeker 2023*, do daty odcięcia danych zakończenie leczenia AKA odnotowano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. W interpretacji wyników wymienionych badań obserwacyjnych trzeba uwzględnić ograniczenia wynikające z ich metodyki, stosunkowo krótkiego okresu obserwacji oraz braku szczegółowych informacji na temat charakterystyki analizowanych kohort pacjentek. Niemniej jednak, wymienione badania dostarczają dodatkowe informacje, uzupełniające dane z pozostałych analiz i badań klinicznych, i wskazują na skuteczność AKA stosowanego w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ponieważ w ramach wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT z grupą kontrolną oceniające akalabrutynib (badanie *ELEVATE-TN*), porównanie z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami nie było możliwe bezpośrednio. Dlatego włączono zidentyfikowane analizy MAIC, w których również prowadzono porównanie pośrednie dla istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy porównań, w dopasowanej populacji chorych oraz dodatkowo zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego, wykorzystując dane z badań RCT prezentujących porównanie danego komparatora ze schematem obinutuzumabu skojarzonego z chlorambucylem, stanowiącego grupę kontrolną w badaniu *ELEVATE-TN*, tym samym stanowiąc wspólną referencję dla porównania pośredniego. Ogółem, przeprowadzone porównania pośrednie pozwoliły na porównanie akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem oraz wenetoklaksem skojarzonym z ibrutynibem, natomiast odnalezione analizy MAIC przedstawiały porównanie akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem, oraz z zanubrutynibem. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego akalabrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem, należy uznać zbliżoną efektywność obu tych leków – wyniki porównania PFS w ocenie niezależnej komisji wskazywały na brak istotnych różnic zarówno w przeprowadzonym porównaniu pośrednim, jak i w odnalezionej analizie MAIC. Należy zaznaczyć, że wyniki porównania pośredniego w zakresie PFS ocenianego przez badaczy wskazywały na istotnie lepszy efekt po stronie akalabrutynibu, co jednak należy traktować ostrożnie, z uwagi na mniejszą wiarygodność oceny badaczy. Wynik w całej analizowanej populacji potwierdzały również analizy w podgrupach chorych z mutacją IGHV oraz bez delecji del(17p)/mutacji TP53, choć w przypadku porównania pośredniego na podstawie danych po około 6 latach obserwacji, w tej ostatniej podgrupie akalabrutynib istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie – należy mieć jednak na uwadze podobne ograniczenia tego wyniku, jak w populacji ogólnej (ocena badaczy). Z kolei, porównanie pośrednie

akalabrutynibu z terapią skojarzoną wenetoklaksu z ibrutynibem wskazywało na podobną skuteczność obu terapii w całym zakresie prowadzonych analiz (nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami zarówno przy uwzględnieniu danych z głównych analiz badań, jak i najdłuższego zbliżonego okresu obserwacji), zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród chorych z istotnych podgrup uwzględnianych w ocenie. Analogiczne wnioski wysnuto z analiz MAIC dla porównania akalabrutynibu z zanubrutynibem – nie odnotowano różnic w PFS pomiędzy tymi terapiami. Ogółem, w badaniach przedstawiających ocenę poszczególnych interwencji obserwowano małą liczbę zgonów, a mediany przeżycia całkowitego nie były osiągnięte – w konsekwencji, porównanie pośrednie również nie wykazywało istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów otrzymujących porównywane interwencje. Podobnie, ocena odpowiedzi na leczenie wskazywała na podobną skuteczność ocenianych interwencji. Podsumowując, akalabrutynib charakteryzował się co najmniej podobną skutecznością, co komparatory – wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem, oraz zanubrutynib. W ramach oceny bezpieczeństwa, jakiegokolwiek działania niepożądane oraz ciężkie (*serious*) zdarzenia występowały z podobną częstością wśród ocenianych interwencji, przy czym obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Podsumowując, akalabrutynib jest dobrą opcją terapeutyczną dla pierwszej linii leczenia chorych z CLL, podobnie skuteczną co terapię wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem lub ibrutynibem, oraz terapia zanubrutynibem, przy zachowaniu podobnego, a w niektórych warunkach lepszego, profilu bezpieczeństwa. Poszerzenie wskazań dla akalabrutynibu w programie lekowym umożliwi większej liczbie pacjentów dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, natomiast lekarzom udostępni większy zakres możliwości działania przy wyborze terapii dla nowo diagnozowanego pacjenta z CLL.

18 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- We włączonych do analizy badaniach stosowano akalabrutynib w postaci kapsułek (w dawce 100 mg 2 × dz., co 12 godz.), podczas gdy wnioskowaną postacią leku są tabletki powlekane w dawce 100 mg stosowane 2 × dz. (co 12 godz.). Jednak akalabrutynib w postaci tabletek został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej w lutym 2023 r., a więc już po rozpoczęciu wymienionych badań i opublikowaniu ich wyników. Decyzja Komisji Europejskiej znalazła swoje uzasadnienie w wynikach 3 badań z randomizacją fazy I (NCT04768985, NCT04488016 i NCT04564040) pod wspólną nazwą *ELEVATE-PLUS* (publikacje *Sharma 2021*, *Sharma 2022*). W próbach tych, o charakterze naprzemiennym (*cross-over*) i prowadzonych na zdrowych osobach, analizowano farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz tolerancję pojedynczej dawki akalabrutynibu w postaci tabletek (AT) w porównaniu do akalabrutynibu podawanego jako kapsułki (AC). Wykazano w nich, że AKA podawany w formie tabletki lub zawiesiny jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. W oparciu o uzyskane wyniki na temat farmakokinetyki (i związanej z nią zmiennością), docelowego kowalencyjnego wiązania z kinazą tyrozynową Brutona (BTK-TO) i ustalonej zależności ekspozycji na lek w odniesieniu do skuteczności/bezpieczeństwa, badacze oczekują, że efekt kliniczny AT powinien być porównywalny z efektem tego leku w postaci kapsułek w zatwierdzonej dawce 100 mg dwa razy dziennie, bez względu na stosowanie inhibitorów pompy protonowej czy spożycie posiłku. Dodatkowo, wskazać trzeba, że informacje na temat biorównoważności tabletek i kapsułek akalabrutynibu przytoczono także w Charakterystyce Produktu Leczniczego Calquence® z dnia 19 lutego 2024 r.: „Wykazano, że tabletki Calquence i kapsułki Calquence są biorównoważne. Tabletki Calquence zawierają maleinian akalabrutynibu, będący solą akalabrutynibu, która wykazuje większą rozpuszczalność przy wyższym pH niż zasada akalabrutynibu będąca substancją czynną zawartą w kapsułkach Calquence. Z tego względu tabletki Calquence są lepiej wchłaniane w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.” (*ChPL Calquence 2024*).
- W ramach prowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające zastosowanie akalabrutynibu w leczeniu chorych z CLL w pierwszej linii leczenia (w porównaniu z komparatorem dodatkowym OBI+CHB), więc dane eksperymentalne dla analizy porównawczej akalabrutynibu są ograniczone – dodatkowo odnaleziono

również eksperymentalne badanie jednoramienne, oraz badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które dostarczają dalszych danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, choć nie pozwalają one na porównawczą ocenę akalabrutynibu z innymi lekami.

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi interwencjami, uznawanymi za komparatory w I linii leczenia systemowego: WEN+OBI, IBR+WEN oraz ZAN. Z tego względu konieczne było uwzględnienie dostępnych analiz pośrednich korygowanych dopasowaniem populacji MAIC (ze względu na wspomnianą korektę porównywanych populacji ich wyniki konserwatywnie uznawano jako decydujące w przypadku wnioskowania – w przypadku porównania z WEN+OBI w porównaniu Buchera w dłuższych okresach obserwacji odnotowano znamienne różnice w PFS w ocenie badacza na korzyść AKA, których nie potwierdzały obliczenia MAIC) oraz dodatkowo, gdy było to możliwe przeprowadzono porównania pośrednie przez wspólny komparator. Odnalezione badania z randomizacją dla komparatorów pozwoliły na dodatkowe porównanie pośrednie akalabrutynibu z WEN+OBI oraz IBR+WEN metodą Buchera, natomiast porównanie z zanubrutynibem oparto jedynie na wynikach analizy MAIC, opisaney w formie doniesień konferencyjnych (w tym przypadku ze względu na różnice w grupach kontrolnych nie było możliwości przeprowadzenia jednowęzłowego porównania pośredniego przez wspólny komparator). W przypadku porównania z WEN+OBI jako podstawowe traktowano wyniki pełnotekstowej analizy MAIC.
- W porównaniu pośrednim Buchera zaplanowano i przeprowadzono ocenę OS, jednak porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego było obarczone ograniczeniami wynikającymi głównie z niedojrzałości analiz OS w uwzględnionych badaniach (w tym przede wszystkim w badaniu *ELEVATE-TN*, stanowiącym jedyne źródło informacji o skuteczności akalabrutynibu wykorzystane w porównaniu pośrednim). Kolejnym znaczącym ograniczeniem była w badaniu *ELEVATE-TN* możliwość zmiany terapii pacjentów po progresji (*cross-over*) w grupie kontrolnej na monoterapię AKA. Taka możliwość nie występowała w badaniach dla komparatorów (*CLL14*, *GLOW*), gdzie leczenie podawano przez ustaloną liczbę cykli, przez co wpływ AKA na OS w porównaniu do kontroli mógł być zaniżony (gdzie było to możliwe w ramach analizy wrażliwości uwzględniano w przypadku AKA także dane korygujące wpływ *cross-over*).
- Analizowane badania wykorzystane w porównaniu pośrednim uwzględniały głównie chorych w podeszłym wieku, lub u których istnieją dodatkowe obciążenia ograniczające ogólną sprawność pacjenta – opracowanie leków z grupy inhibitorów BTK, takich jak akalabrutynib, doprowadziło

do przełamania podziału na terapie dla pacjentów *fit* i *unfit* i zmiany w wytycznych – wnioskowana terapia jest zarejestrowana i kierowana we wnioskowanym programie do obu wymienionych grup pacjentów. Z uwagi jednak na obowiązujące autorów dostępnych badań wcześniejsze wytyczne i przeciwwskazania do poszczególnych terapii, przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z właściwymi komparatorami w populacji homogenicznej pod względem wieku, stanu ogólnego i współchorobowości nie jest możliwe z uwagi na dostępność danych.

- Dostępność danych nie zawsze pozwalała na porównanie akalabrutynibu z wybranymi komparatorami w podgrupach ze zmutowanymi IGHV oraz bez del(17p)/mutacji TP53, w związku z czym dane dla tych podgrup były bardziej ograniczone (np. raportowanej w mniejszej liczbie punktów odcięcia danych), ponadto wyniki dla tych podgrup (szczególnie w materiałach dotyczących analiz w dłuższych okresach obserwacji) były prezentowane jedynie w postaci danych na wykresach, na podstawie których starano się odtworzyć miary efektu niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego (HR), co wiązało się z dodatkowymi ograniczeniami (konieczność obliczeń przybliżonych danych dla indywidualnych pacjentów na podstawie digitalizowanych krzywych KM).

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania *ELEVATE-TN*:

- Do badania *ELEVATE-TN* włączano chorych bez kryterium potwierdzenia obecności danej zmiany cytogenetycznej lub molekularnej, założono natomiast wykonanie u włączonych pacjentów analizy genetycznej celem oceny wyników w poszczególnych podgrupach, a dodatkowo obecność lub brak delecji 17p była czynnikiem stratyfikacyjnym uwzględnionym w procesie randomizacji. Wyniki analiz w podgrupach były dostępne dla pierwszorzędowego punktu końcowego – PFS oraz dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych – ORR. Do podgrup wyróżnionych przez autorów badania należały istotne dla niniejszej analizy podgrupy: bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* (87,2% w grupie AKA i 85,9% w grupie OBI+CHB) oraz ze zmutowanym *IgHV* (33,5% w grupie AKA i 34,5% w grupie OBI+CHB). Zatem populacja badania *ELEVATE-TN* była szersza względem nowej populacji refundacyjnej (odpowiadała pod tym względem łącznej populacji refundacyjnej), natomiast w badaniu były dostępne wyniki w obrębie podgrup poszukiwanych w niniejszej analizie klinicznej.

- Komparatorem w badaniu *ELEVATE-TN* jest skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – zgodnie z rejestracją obinutuzumab jest wskazany u chorych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Z tego względu w kryteriach włączenia do badania uwzględniono wiek ≥ 65 lat (zgodnie z wytycznymi w tej populacji nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny bez względu na współchorobowość) lub, w przypadku młodszych chorych > 18 i < 65 lat, dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako: klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS. Dodatkowo, w polskich warunkach kryteria refundacyjne ograniczają zastosowanie CHB+OBI do dorosłych chorych, u których nie można zastosować pełnej dawki fludarabiny ze względu na klirens kreatyniny > 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 (są to zatem kryteria spójne z kryteriami selekcji do badania *ELEVATE-TN*). W związku z powyższym, należy zauważyć, że ograniczenia w kryteriach selekcji do badania były konieczne ze względu na stosowanie OBI+CHB w grupie kontrolnej. Co więcej z uwagi na nieuwzględnienie w populacji badania młodszych chorych bez dodatkowych obciążeń, u których należy spodziewać się stosunkowo dobrej skuteczności leku, którego działanie polega na modulacji funkcjonowania układu immunologicznego oraz stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa związanego z mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi oraz rzadszym stosowaniem leków potencjalnie wchodzących w interakcje, wyniki badania *ELEVATE-TN* mogą być konserwatywne. Jest to zgodne z wnioskowaniem przyjętym przez Europejską Agencję Leków, przedstawionym w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR, z ang. *European Public Assessment Report*) dostępnym na stronie EMA, w którym komentując wyniki badania *ELEVATE-TN* podano, że ekstrapolacja wyników skuteczności odnotowanych w populacji pacjentów włączonych do badania na populację młodszych chorych, bez dodatkowych obciążeń (*fit*) jest akceptowalna (EPAR 2020). Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie EMA, zarejestrowano AKA w całej populacji pacjentów z CLL, bez względu na choroby współistniejące oraz możliwość zastosowania innych terapii (*ChPL Calquence 2024*). Ponadto wyników dotyczących akalabrutynibu w ogólnej populacji dostarczają badania eksperymentalne i obserwacyjne bez grup kontrolnych.
- W ramach badania *ELEVATE-TN* po wystąpieniu progresji choroby w ocenie IRC w grupie OBI+CHB dopuszczono *cross-over* na monoterapię AKA, z której w całym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 74,5 mies.) skorzystało 79 chorych (44,6%), co może mieć znaczący wpływ na wiarygodność analizy OS.

- W próbie *ELEVATE-TN* nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak w analizie pierwotnej ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiena komisja centralna IRC, a część ocenianych punktów końcowych była obiektywna (przeżycie całkowite, czas do następnego leczenia).

Ograniczenia badania ACE-CL-001:

- Do analizowanej kohorty badania ACE-CL-001 włączano całą populację chorych z wcześniej nieleczoną CLL, bez względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Jednak u zdecydowanej większości pacjentów status mutacji, takich jak delecja 17p, delecja 11q, mutacja *TP53* czy status mutacji *IgHV* był znany, co pozwoliło na przeprowadzenie analiz w podgrupach wyróżnionych względem wybranych markerów genetycznych, dla części punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności (PFS, EFS). Wśród podgrup wyróżnionych przez autorów badania uwzględniono podgrupy poszukiwane w niniejszej analizie klinicznej, takie jak: pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, pacjenci ze zmutowanym *IgHV*. Zatem, pod kątem statusu mutacji genetycznych, populacja badania była szersza względem proponowanego programu lekowego, natomiast w badaniu były dostępne wyniki w obrębie poszukiwanych podgrup.
- Pacjentów włączonych do analizowanej kohorty (N = 99) początkowo kwalifikowano do 2 kohort, w których stosowano odpowiednio AKA p.o. w dawce 200 mg 1 × dz. (n=37) oraz AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. (n=62). Następnie, zgodnie z poprawką wprowadzoną do protokołu badania, wszyscy pacjenci przeszli na leczenie AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz., jednak z uwagi na stosunkowo krótki czas leczenia AKA w dawce 200 mg 1 × dz. (mediana 13,7 mies.) przed *cross-over* do dawkowania AKA 100 mg 2 × dz. (mediana 41,5 mies.) oraz identyczną całkowitą dawkę dzienną AKA w obu schematach, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na uzyskane wyniki. Autorzy badania wszystkie analizy przeprowadzili w całej populacji 99 pacjentów leczonych ostatecznie AKA w dawce zgodnej z ChPL – 100 mg 2 × dz.
- Do analizowanej kohorty badania ACE-CL-001 kwalifikowano dorosłych pacjentów, którzy nie wyrażali zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikowali się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących (wg oceny badacza), podczas gdy kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowi wiek ≥ 18 lat, bez względu na obecność chorób współistniejących.

Ograniczenia badań obserwacyjnych:

- Z ocenianych badań ekstrahowano dane wyłącznie dla pojedynczej kohorty lub jej podgrupy spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej (dla każdego z badań ekstrahowano dane wyłącznie dla kohorty pacjentów leczonych AKA, do drugiej kohorty włączano pacjentów leczonych IBR, który nie był komparatorem właściwym w niniejszej analizie klinicznej), co może utrudnić interpretację uzyskanych wyników (pojedyncze grupy chorych, bez właściwej grupy kontrolnej). Analizując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka chorych oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.
- W części uwzględnionych w analizie retrospektywnych badań obserwacyjnych okres obserwacji pacjentów pod kątem występowania ocenianych punktów końcowych był stosunkowo krótki. Mediana okresu obserwacji dla istotnej dla niniejszej analizy podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii, z badania *Roeker 2023*, była równa 6,6 miesiąca, a dla kohorty pacjentów leczonych AKA z badania *Jacobs 2024* – 11,9 mies. (dla kohorty AKA z badania *Lu 2023* okres obserwacji był dłuższy, mediana wynosiła 22,2 mies.).

Ograniczenia badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim:

- Brak zgodnych wyników oceny jakości życia w badaniach kontrolnych nie pozwolił na wiarygodne porównanie tego aspektu leczenia, co uniemożliwia odniesienie się do wzajemnego wpływu stosowanych schematów na jakość życia pacjentów, co może mieć znaczenie przy porównaniu ze schematami zawierającymi składnik podawany dożylnie (jak WEN+OBI)
- Badanie *GLOW* obejmowało populację niemal o połowę mniejszą niż badanie *ELEVATE-TN*, co mogło wpływać na możliwość porównania wyników obu badań, w szczególności w poszukiwanych podgrupach.

19 Wnioski końcowe

Akalabrutynib jest doustnym, selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału do przeżycia i proliferacji limfocytów B. W przypadku chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową jest obecnie objęty finansowaniem w części populacji, natomiast wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV. W analizach pośrednich korygowanych dopasowaniem populacji MAIC oraz przeprowadzonych metodą Buchera wykazano co najmniej podobną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa AKA w monoterapii w odniesieniu do innych leków objętych finansowaniem w poszerzającej populacji refundacyjnej – wenetoklaksu z obinutuzumabem, ibrutynibu z wenetoklaksem oraz zanubrutynibu w monoterapii. Skuteczność akalabrutynibu potwierdzona została także w eksperymentalnym badaniu jednoramiennym *ACE-CL-001* oraz kilku badaniach obserwacyjnych prowadzonych na podstawie rejestrów medycznych.

Podsumowując, akalabrutynib jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na obecność markerów genetycznych. Poszerzenie jego refundacji w programie lekowym umożliwiłoby dostęp do terapii zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz dałoby lekarzom więcej możliwości optymalnego doboru leczenia.

20 Załączniki

20.1 Dodatkowe wyniki do badania *ELEVATE-TN*

20.1.1 PFS oceniane przez IRC – analiza w podgrupach

Analizę PFS w podgrupach, poza ujętymi w rozdziale dotyczącym głównych wyników PFS, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 110. Przeżycie bez progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

Charakterystyka subpopulacji	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	HR (95% CI)
Grupa wiekowa			
< 65 lat	5/28	16/24	0,19 (0,07; 0,52)
≥ 65 lat	21/151	77/153	0,20 (0,12; 0,32)
Płeć			
Mężczyźni	19/111	58/106	0,23 (0,14; 0,39)
Kobiety	7/68	35/71	0,14 (0,06; 0,32)
Stadium choroby wg Rai			
0-II	7/92	54/99	0,10 (0,04; 0,21)
III-IV	19/87	39/78	0,34 (0,19; 0,59)
Stan sprawności wg ECOG			
0-1	21/167	86/168	0,18 (0,11; 0,28)
2	5/12	7/9	0,48 (0,15; 1,52)
Rozmiar największego ogniska nowotworu			
< 5 cm	15/107	53/116	0,23 (0,13; 0,40)
≥ 5 cm (<i>bulky disease</i>)	10/68	39/55	0,14 (0,07; 0,27)
< 10 cm [^]	bd.	bd.	0,18 (0,11; 0,30)
≥ 10 cm [^]	bd.	bd.	0,22 (0,07; 0,21)
Status del11q22.3			
Obecna	3/31	26/33	0,07 (0,02; 0,22)
Nieobecna	23/148	66/143	0,26 (0,16; 0,41)
Kariotyp złożony^{^^}			
Obecny	3/31	20/32	0,10 (0,03; 0,33)
Nieobecny	20/117	59/121	0,27 (0,16; 0,46)

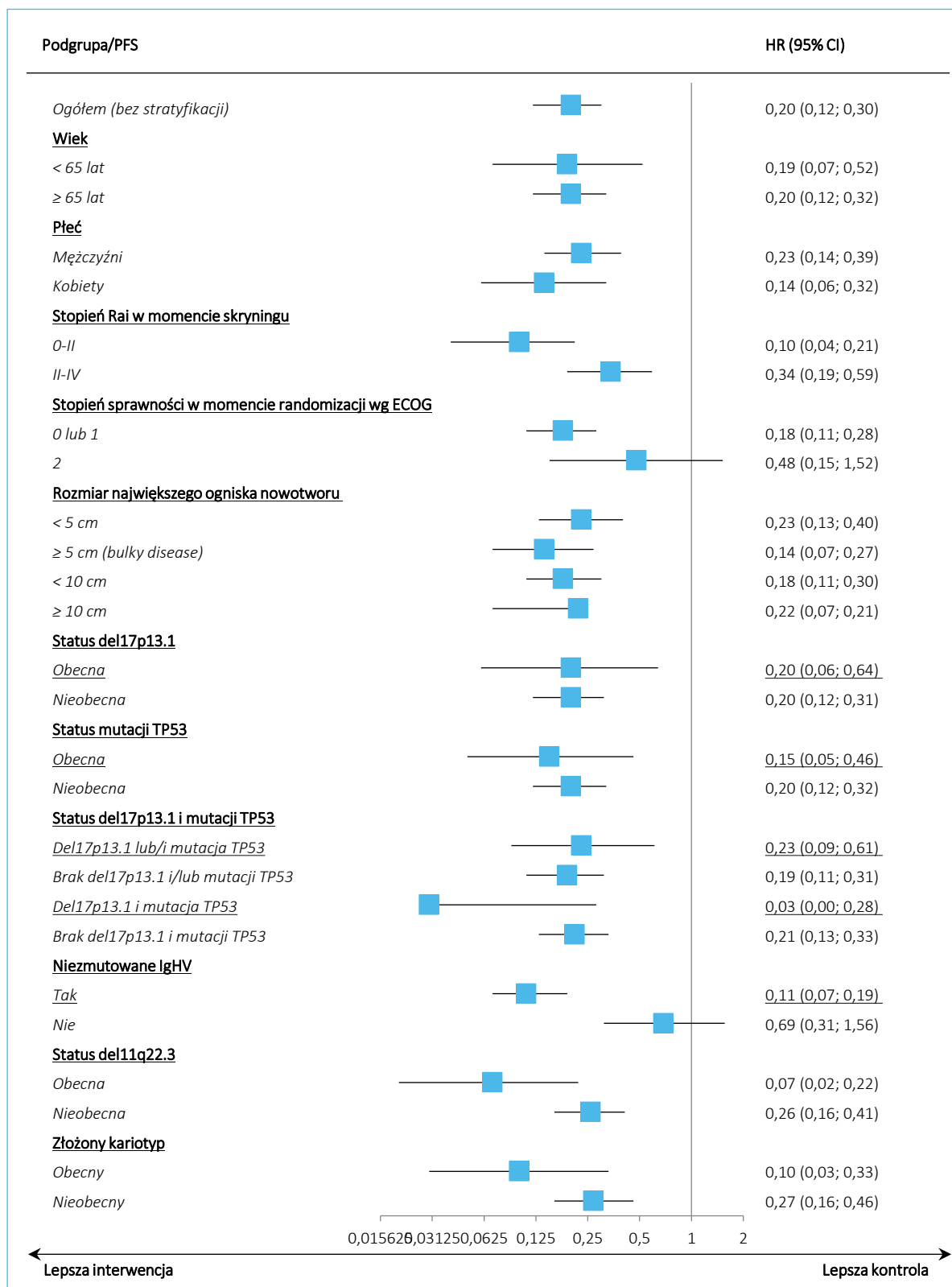
[^] analiza dla podgrup wyróżnionych ze względu na rozmiar największego ogniska nowotworu < 10 cm oraz ≥ 10 cm nie była zdefiniowana wcześniej;

^^ obecność 3 lub więcej nieprawidłowości cytogenetycznych kariotypu, wykrytych w centralnym laboratorium.

Dla większości ocenianych podgrup wyniki były spójne z analizą główną, a istotne statystycznie różnice wskazywały na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu AKA vs OBI+CHB o od 66% do 93%.

Na poniższym wykresie przedstawiono graficznie wyniki analizy uwzględniającej wszystkie wyróżnione w badaniu *ELEVATE-TN* podgrupy – przedstawiono dane dla okresu obserwacji o medianie 28,3 miesiąca, a wyniki w populacjach docelowych dla niniejszego raportu podkreślono.

Wykres 24. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie ELEVATE-TN (Sharman 2020).



20.1.2 Zdarzenia sercowe – poszczególne sercowe AEs i ocena w ≥ 3 stopniu nasilenia

Dwie kolejne tabele przedstawiają pozostałe poszczególne sercowe AEs bez względu na stopień nasilenia, jak i ≥ 3 stopnia nasilenia. W żadnym z analizowanych sercowych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych różnic między grupami interwencji wyróżnionych w próbie *ELEVATE-TN*.

Tabela 111. Poszczególne zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Migotanie przedsionków	6/179 (3,4%)	1/169 (0,6%)	5,66 (0,69; 46,56); p = 0,1066	0,03 (0,00; 0,06); p = 0,0602
Trzepotanie przedsionków	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dławica piersiowa	4/179 (2,2%)	1/169 (0,6%)	3,78 (0,43; 33,45); p = 0,2325	0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,1896
Kołatanie serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Częstoskurcz	1/179 (0,6%)	3/169 (1,8%)	0,31 (0,03; 3,00); p = 0,3146	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2937
Niedokrwienie mięśnia sercowego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ostry zespół wieńcowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Niestabilna dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Całkowity blok przedsionkowo - komorowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaburzenia serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewlekła niewydolność serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Kardiomegalia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sercowe nadciśnienie tętnicze	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność lewej komory	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zawał serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wysięk osierdziowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	
Zapalenie osierdzia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Tachykardia zatokowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachykardia nadkomorowa	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Dodatkowe skurcze komorowe	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Choroba zastawki aortalnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Arytmia	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Arytmia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Miażdżyca tętnic wieńcowych	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bradykardia	1/179 (0,6%)	2/169 (1,2%)	0,47 (0,04; 5,16); p = 0,5384	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,5326
Blok prawej odnogi pęczka Hisa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zastoinowa niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Tamponada serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakrzepica komór serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Skurcze dodatkowe	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Torbiel osierdziowa	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zaciskające zapalenie osierdzia	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 112. Zdarzenia sercowe – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zdarzenia sercowe ogółem	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); p = 0,1136	0,03 (-0,01; 0,07); p = 0,0908
Migotanie przedsionków ogółem	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Migotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Trzepotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Inne zdarzenia sercowe ogółem	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)	2,83 (0,78; 10,29); p = 0,1136	0,03 (-0,01; 0,07); p = 0,0908
Dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Kołatanie serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Częstoskurcz	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zespół wieńcowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Ostry zawał serca	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Niestabilna dławica piersiowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaburzenia serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność serca	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)	4,72 (0,23; 97,65); p = 0,3152	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,2475
Przewlekła niewydolność serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Kardiomegalia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Sercowe nadciśnienie tętnicze	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Niewydolność lewej komory	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zawał serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wysięk osierdziowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie osierdzia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Tachykardia zatokowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Tachykardia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Dodatkowe skurcze komorowe	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Choroba zastawki aortalnej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Arytmia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Arytmia nadkomorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Miażdżycza tętnic wieńcowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Bradykardia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Blok prawej odnogi pęczka Hisa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zatrzymanie akcji serca	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Zastoinowa niewydolność serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Tamponada serca	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakrzepica komór serca	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Skurcz dodatkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Torbiel osierdziowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zaciskające zapalenie osierdzia	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

20.1.3 Poważne (major) krwotoki

Informacje na temat poważnych krwotoków z badania *ELEVATE-TN* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Ani w przypadku tego rodzaju zdarzeń bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 113. Poważne krwotoki – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN (Sharman 2020)*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakikolwiek poważny krwotok	3/179 (1,7%)	2/169 (1,2%)	1,42 (0,24; 8,37); p = 0,7011	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,6981
Krwotok z wrzodu żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawe wymioty	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok po zabiegu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok podtwardówkowy	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%) ¹	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Wylew krwi do stawu	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwiopłucie	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Krwiak pooperalcyjny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwotok siatkówkowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 pacjent doznał krwotoku podpajęczynówkowego 5 stopnia > 30 dni od otrzymania ostatniej dawki.

Tabela 114. Poważne krwotoki – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN (Sharman 2020)*.

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakikolwiek poważny krwotok	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Krwotok z wrzodu żołądka	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok z przewodu pokarmowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwawe wymioty	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok po zabiegu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwotok podtwardówkowy	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Wylew krwi do stawu	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Krwioplucie	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Krwiak poopera- cyjny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Krwotok siatków- kowy	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

20.1.4 Zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia

Ryzyko wystąpienia zakażeń zostało opisane w poniższej tabeli. w żadnym z analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami interwencji.

Tabela 115. Zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie *ELEVATE-TN* (Sharman 2020).

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie dowolnego stop- nia ≥ 3	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)	1,69 (0,91; 3,13); p = 0,0985	0,06 (-0,01; 0,12); p = 0,0896
Zapalenie płuc, górnych dróg oddechowych i układu oddechowego				
Zakażenie górnych dróg od- dechowych	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rinowirus	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie oskrzeli	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie płuc	4/179 (2,2%)	3/169 (1,8%)	1,26 (0,29; 5,54); p = 0,7608	0,00 (-0,02; 0,03); p = 0,7595
Grypa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dolnych dróg od- dechowych	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg oddecho- wych	2/179 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,89 (0,17; 20,63); p = 0,6024	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,5927
Zakażenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Paciorkowcowe zapalenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bakteryjne zapalenie płuc	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wirusem syncy- tialnym układu oddecho- wego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie grzybicze				
Zakażenie wywołane przez <i>Aspergillus</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wywołane przez <i>Candida</i>	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Rozsiana kryptokokoza	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie grzybicze	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Grzybicze zapalenie zatok	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa				
Sepsa wywołana przez <i>Klebsiella</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Wstrząs septyczny	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Bakteriemia	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa bakteryjna	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Sepsa neutropeniczna	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		
Sepsa wywołana przez <i>Escherichia</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		
Sepsa wywołana przez <i>Pseudomonas</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)		
Sepsa	0/179 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,19 (0,01; 3,91); p = 0,2809	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,2381
Urosepsa	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Żołądkowo-jelitowe				
Nieżyt żołądka i jelit	1/179 (0,6%)	1/169 (0,6%)	0,94 (0,06; 14,97); p = 0,9675	0,00 (-0,02; 0,02); p = 0,9675
Zakażenie wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie uchyłków	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67); p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01); p = 0,4692
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Nerki i pęcherz moczowy				
Zakażenie dróg moczowych	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)	6,61 (0,34; 127,04); p = 0,2104	0,02 (0,00; 0,04); p = 0,1310
Zapalenie pęcherza moczowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie nerek	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Uszy, oczy i jama ustna				
Zapalenie ucha zewnętrznego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4821
Zapalenie nerwu przedsionkowego	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07) p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4821
Wirusowe zapalenie spojówek	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie woreczka łzowego	0/179 (0,0%)	1/169 (0,6%)	0,31 (0,01; 7,67) p = 0,4781	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4692
Przewlekłe zapalenie ucha środkowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Inne				
Zapalenie tkanki łącznej	3/179 (1,7%)	1/169 (0,6%)	2,83 (0,30; 26,96); p = 0,3652	0,01 (-0,01; 0,03); p = 0,3357
Półpasiec	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie wirusem <i>Epsteina-Barra</i>	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Ropień zęba	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie wirusowe	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zapalenie kaletki maziowej	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zakażenie	1/179 (0,6%)	0/169 (0,0%)	2,83 (0,12; 69,07); p = 0,5227	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4821
Zapalenie mózgu	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie w miejscu dostępu naczyniowego	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Zakażenie rany	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

20.1 Dodatkowe wyniki porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI

20.1.1 PFS

20.1.1.1 Populacja ogólna

Tabela 116. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022)</i>	0,19 (0,13; 0,28)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2020)</i>	0,31 (0,22; 0,44)
AKA vs WEN+OBI	-	0,61 (0,37; 1,03)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022)</i>	0,19 (0,13; 0,28)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2021)</i>	0,33 (0,25; 0,45)
AKA vs WEN+OBI	-	0,58 (0,36; 0,93)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022)</i>	0,19 (0,13; 0,28)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2023)</i>	0,35 (0,26; 0,46)
AKA vs WEN+OBI	-	0,54 (0,34; 0,88)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022a)</i>	0,21 (0,15; 0,30)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2020)</i>	0,31 (0,22; 0,44)
AKA vs WEN+OBI	-	0,68 (0,41; 1,11)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022a)</i>	0,21 (0,15; 0,30)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2021)</i>	0,33 (0,25; 0,45)
AKA vs WEN+OBI	-	0,64 (0,40; 1,00)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022a)</i>	0,21 (0,15; 0,30)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14 (Al-Sawaf 2023)</i>	0,35 (0,26; 0,46)
AKA vs WEN+OBI	-	0,60 (0,38; 0,94)

20.1.1.2 Pacjenci ze zmutowanym IGHV

Tabela 117. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,52 (0,24; 1,13)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2020</i>)	0,33 (0,16; 0,70)
AKA vs WEN+OBI	-	1,58 (0,54; 4,59)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,52 (0,24; 1,13)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2021</i>)	0,36 (0,19; 0,68)
AKA vs WEN+OBI	-	1,44 (0,53; 3,94)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,52 (0,24; 1,13)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2023</i>)	0,36 (0,21; 0,64)[^]
AKA vs WEN+OBI	-	1,43 (0,55; 3,72)

[^] wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

20.1.1.3 Pacjenci bez mutacji i/lub delecji TP53

Tabela 118. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,19 (0,13; 0,29)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2020</i>)	0,25 (0,17; 0,38)
AKA vs WEN+OBI	-	0,76 (0,43; 1,34)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,19 (0,13; 0,29)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2021</i>)	0,29 (0,21; 0,42)
AKA vs WEN+OBI	-	0,66 (0,39; 1,11)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2022</i>)	0,19 (0,13; 0,29)
WEN+OBI vs OBI+CHB	<i>CLL14</i> (<i>Al-Sawaf 2023</i>)	0,34 (0,25; 0,45)[^]
AKA vs WEN+OBI	-	0,56 (0,34; 0,93)

[^] wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

20.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 119. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania ELEVATE-TN oraz CLL14.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	0,50 (0,25; 1,02)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2020)	1,03 (0,60; 1,75)
AKA vs WEN+OBI	-	0,49 (0,20; 1,17)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	0,50 (0,25; 1,02)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2021)	0,85 (0,54; 1,35)
AKA vs WEN+OBI	-	0,59 (0,25; 1,36)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 46,9 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022)	0,50 (0,25; 1,02)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2023)	0,72 (0,48; 1,09)
AKA vs WEN+OBI	-	0,69 (0,31; 1,57)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 28,3 vs 28,1 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)	0,48 (0,24; 0,99)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Fischer 2019)	1,24 (0,64; 2,40)
AKA vs WEN+OBI	-	0,39 (0,15; 1,02)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14) 47 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)	0,43 (0,27; 0,70)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2020)	1,03 (0,60; 1,75)
AKA vs WEN+OBI	-	0,42 (0,20; 0,85)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 47 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)	0,43 (0,27; 0,70)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2021)	0,85 (0,54; 1,35)
AKA vs WEN+OBI	-	0,51 (0,26; 0,98)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 47 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)	0,43 (0,27; 0,70)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2023)	0,72 (0,48; 1,09)
AKA vs WEN+OBI	-	0,60 (0,32; 1,12)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 39,6 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022a)	0,98 (0,58; 1,64)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2020)	1,03 (0,60; 1,75)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
AKA vs WEN+OBI	-	0,95 (0,45; 2,01)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 52,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022a)	0,98 (0,58; 1,64)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2021)	0,85 (0,54; 1,35)
AKA vs WEN+OBI	-	1,15 (0,58; 2,31)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs CLL14): 58,2 vs 65,4 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022a)	0,98 (0,58; 1,64)
WEN+OBI vs OBI+CHB	CLL14 (Al-Sawaf 2023)	0,72 (0,48; 1,09)
AKA vs WEN+OBI	-	1,36 (0,70; 2,64)

20.2 Dodatkowe wyniki porównania pośredniego AKA vs IBR+WEN

20.2.1 PFS

Tabela 120. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*, populacja ogólna.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 46,9 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022)</i>	0,19 (0,13; 0,28)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Moreno 2023)</i>	0,24 (0,16; 0,36)
AKA vs IBR+WEN	-	0,79 (0,45; 1,39)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 58,2 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022a)</i>	0,21 (0,15; 0,30)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Moreno 2023)</i>	0,24 (0,16; 0,36)
AKA vs IBR+WEN	-	0,88 (0,51; 1,50)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 74,5 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2023)</i>	0,24 (0,17; 0,32)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Moreno 2023)</i>	0,24 (0,16; 0,36)
AKA vs IBR+WEN	-	1,00 (0,60; 1,68)

20.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 121. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, dodatkowe analizy, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*, populacja ogólna.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 46,9 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Sharman 2022)</i>	0,50 (0,25; 1,02)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Moreno 2023)</i>	0,42 (0,24; 0,75)
AKA vs IBR+WEN	-	1,19 (0,48; 2,94)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 28,3 vs 27,7 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)</i>	0,48 (0,24; 0,99)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Kater 2022)</i>	1,05 (0,45; 2,42)
AKA vs IBR+WEN	-	0,46 (0,15; 1,37)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 47 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	<i>ELEVATE-TN (Gaitonde 2022, korekta na cross-over)</i>	0,43 (0,27; 0,70)
IBR+WEN vs OBI+CHB	<i>GLOW (Moreno 2023)</i>	0,42 (0,24; 0,75)
AKA vs IBR+WEN	-	1,02 (0,48; 2,15)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	HR (95% CI)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 58,2 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022a)	0,98 (0,58; 1,64)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Moreno 2023)	0,42 (0,24; 0,75)
AKA vs IBR+WEN	-	2,33 (1,07; 5,05)
Okres obserwacji (ELEVATE-TN vs GLOW): 74,5 vs 55 miesięcy		
AKA vs OBI+CHB	ELEVATE-TN (Sharman 2022a)	0,89 (0,58; 1,35)
IBR+WEN vs OBI+CHB	GLOW (Moreno 2023)	0,42 (0,24; 0,75)
AKA vs IBR+WEN	-	2,11 (1,04; 4,31)

20.3 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

20.3.1 Badanie ELEVATE-TN

Tabela 122 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniane przez niezależną komisję w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ELEVATE-TN</i>
Oceniane porównanie		AKA vs OBI+CHB
Oceniany punkt końcowy		PFS oceniane przez IRC
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delecji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delecji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przede wszystkim z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Niezależna komisja oceniająca PFS była zaślepią.
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?	Częściowo tak	Dane analizowane 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	Punkty końcowe analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 123 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs OBI+CHB	
Oceniany punkt końcowy	PFS oceniane przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przeważnie z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Punkt końcowy oceniany przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena punktu końcowego oparta na częściowo subiektywnych kryteriach iwCLL.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie. Wyniki są zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Dane analizowane 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	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 124 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ELEVATE-TN</i>
Oceniane porównanie		AKA vs OBI+CHB
Oceniany punkt końcowy		OS

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delecji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delecji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przeważnie z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Punkt końcowy oceniany prawdopodobnie przez niezaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Punkt końcowy obiektywny.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Dane analizowane 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	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 125 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez niezależną komisję w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs OBI+CHB	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniany przez niezależną komisję	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji

		17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przeważnie z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.

4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Dane analizowane 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	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 126 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez badaczy w badaniu *ELEVATE-TN*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ELEVATE-TN</i>	
Oceniane porównanie	AKA vs OBI+CHB	
Oceniany punkt końcowy	ORR oceniany przez badaczy	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna (wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych/głosowych), losowy przydział pacjentów do trzech grup w stosunku 1:1:1 z uwzględnionymi następujących czynników stratyfikacji: obecność lub brak delekcji 17p, stan sprawności wg ECOG wg skali ECOG (0-1 vs 2), region geograficzny (Ameryka Północna vs Europa Zachodnia vs inny region).

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały przede wszystkim z przyczyn typowych dla badania klinicznego (większość - z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji.
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Autorzy opisują jedynie 2 pacjentów utraconych z obserwacji (spośród 535 włączonych do badania).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi klinicznej użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Punkt końcowy oceniany prawdopodobnie przez niezależnych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Ocena punktu końcowego oparta na częściowo subiektywnych kryteriach iwCLL.
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Nie	Prawdopodobieństwo, by wiedza o interwencji mogła znacząco wpływać na ocenę punktu końcowego, jest niewielkie. Wyniki są zbliżone do tych uzyskanych przez niezależną komisję poddaną zaślepieniu.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Częściowo tak	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.

który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Częściowo nie	Dane analizowane zgodnie z protokołem badania oraz planem analizy statystycznej.
Ogółem		
Średnie		

20.3.2 Badanie CLL14

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CLL14	
Oceniane porównanie	WEN+OBI vs OBI+CHB	
Oceniany punkt końcowy	PFS, OS, bezpieczeństwo	
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), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, przy pomocy komputerowo generowanych schematów
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Tak- przydział za pomocą interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	W badaniu wyniki analizowano zgodnie z populacją ITT (ocena skuteczności), lub zgodnie z zastosowanym leczeniem (ocena bezpieczeństwa)
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	Ocenę PFS i OS prowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia- stanowiła ona większość populacji ITT, odpowiednio 212/216 (98,1%) oraz 214/216 (99,1%) pacjentów (WEN+OBI vs OBI+CHB)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby oceniano według kryteriów iw-CLL Zgon jest obiektywnym zdarzeniem, nie wymagającym specjalnej metody pomiarowej
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ustalono kryteria, weryfikowane przez niezależną komisję
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	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
udostępnieniem do analizy odśledzonych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	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		

20.3.3 Badanie GLOW

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	GLOW	
Oceniane porównanie	IBR+WEN vs OBI+CHB	
Oceniany punkt końcowy	PFS, OS, bezpieczeństwo	
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)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa, przy pomocy komputerowo generowanych schematów
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Tak- przydział za pomocą interaktywnego systemu internetowego
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu wyniki analizowano zgodnie z populacją ITT (ocena skuteczności), lub zgodnie z zastosowanym leczeniem (ocena bezpieczeństwa)
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	Ocenę PFS i OS prowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji Ocenę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej lekczenia- w badaniu była ona tożsama z populacją ITT (106 vs 105 pacjentów, IBR+WEN vs OBI+CHB)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję choroby oceniano według kryteriów iw-CLL Zgon jest obiektywnym zdarzeniem, nie wymagającym specjalnej metody pomiarowej
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Ustalone kryteria, weryfikowane przez niezależną komisję
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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		

20.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

20.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 127. 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> <u>tak/prawdopodobnie</u> <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> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/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?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
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> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
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> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
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> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(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 128. 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 129. 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

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
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 wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 130. 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	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	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 131. 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 132. 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 133. 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.

20.4.2 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 134. 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.

20.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 135. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

20.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 136. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano
-

Tabela 137. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

20.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 138. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 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
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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • 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 oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			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 individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
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>	–	badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

20.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 139. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Alrawashdh2021</i>	<i>Daivds 2020</i>	<i>Marchetti 2022</i>	<i>Molica 2023</i>	<i>Molica 2021</i>	<i>Rizzuto 2023</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]					
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]					
NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library, Google Scholar Podano zastosowane słowa kluczowe. Nie podano szczegółowo kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe. Sprawdzono abstrakty konferencyjne ze spotkań ASCO z lat 2019-2020, ASH z lat 2019-2021, EHA z lat 2019-2020 Przeszukano referencje wyucznych opublikowanych przez NCI, NCN	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano bazy danych: MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE (data odcięcia: 19.08.2019). Przeszukano Cochrane Register of Controlled Trials. Przedstawiono strategię wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia. Przeszukano abstrakty konferencyjne: ASCO, ESMO, ASH, ICML, AMCP z lat 2016-2019. Dodatkowo, przeszukano referencje opracowań wtórnych oraz metaanaliz w celu zidentyfikowania innych istotnych badań.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Embase (data odcięcia: 25.09.2021). Podano słowa kluczowe, nie podano szczegółowych kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe (j. angielski) oraz ograniczenia czasowe (2016-2021).	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane. Nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE (do daty: 31.07.2020), Podano zastosowane słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych restrykcji językowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed (data odcięcia: 31.12.2021) Podano zastosowane słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych kwerend. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]					

<i>Alrawashdh2021</i>	<i>Dauids 2020</i>	<i>Marchetti 2022</i>	<i>Molica 2023</i>	<i>Molica 2021</i>	<i>Rizzuto 2023</i>
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu, a w razie konieczności przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; następnie skontrolowana przez trzeciego analityka	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu, a w razie konieczności przez trzeciego analityka.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]					
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o wykonaniu ekstrakcji danych przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; następnie skontrolowana przez trzeciego analityka	SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu, a w razie konieczności przez trzeciego analityka.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]					
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono charakterystykę włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]					
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań.	SPEŁNIONO Przeprowadzono ocenę RoB dla włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny jakości dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

<i>Alrawashdh2021</i>	<i>Dauids 2020</i>	<i>Marchetti 2022</i>	<i>Molica 2023</i>	<i>Molica 2021</i>	<i>Rizzuto 2023</i>
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania włączonych badań.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]					
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań ani analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań ani analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.
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 podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań ani analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie przeprowadzili oceny jakości dla każdego z włączonych badań i nie wykonali analizy możliwego wpływu jakości włączonych badań na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o przeprowadzeniu oceny RoB dla włączonych badań ani analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o stwierdzeniu różnic między badaniami.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie zbadali źródeł występującej heterogeniczności i nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie zbadali źródeł występującej heterogeniczności i nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	SPEŁNIONO W większości metaanaliz przeprowadzonych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano informacje na temat źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.

<i>Alrawashdh2021</i>	<i> Davids 2020</i>	<i> Marchetti 2022</i>	<i> Molica 2023</i>	<i> Molica 2021</i>	<i> Rizzuto 2023</i>
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

20.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Al-Sawaf 2020** Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1188-1200
- Al-Sawaf 2021** Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol* 2021; 96(9):1112-1119
- Al-Sawaf 2021a** Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, Ching T, Tandon M, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Böttcher S, Kreuzer KA, Chyla B, Miles D, Wendtner CM, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(36):4049-4060
- Al-Sawaf 2023** Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Chyla B, Paulson JN, Pallasch CP, Frenzel LP, Peifer M, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2023; 14(1):2147
- Al-Sawaf 2023a (doniesienie konferencyjne)** Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Sivcheva L, Niemann C, Schwarzer A, Loscertales Pueyo J, Weinkove R, Strumberg D, Kilfoyle A, Runkel E, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. S145: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 6-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
- Bartoli 2021** Bartoli L, Ferracane E, Trippoli S, Messori A. First-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: Analysis of 7 trials based on the restricted mean survival time. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(4):322-327
- Byrd 2021** Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Devereux S, Hillmen P, Pagel JM, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137(24):3327-3338
- Byrd 2022 (doniesienie konferencyjne)** Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Patten PE, Munir T, Patel K, Butturini A, de Borja M, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia with >6 Years of Follow-up. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9865-9867. doi:10.1182/blood-2022-159542
- Davids 2021** Davids MS, Telford C, Abhyankar S, Waweru C, Ringshausen I. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(10):2342-2351

- Davids 2021a (doniesienie konferencyjne)** Davids MS, Emeribe U, Gaitonde P, Cai L. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of acalabrutinib alone or in combination with obinutuzumab versus ibrutinib or venetoclax plus obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):2633
- Fischer 2019** Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380(23):2225-2236
- Gaitonde 2022 (doniesienie konferencyjne)** Gaitonde P, Liljas B, Shaw B, Miranda P. PB1877: ADJUSTING SURVIVAL DATA FOR TREATMENT CROSSOVER IN THE ELEVATE-TN TRIAL BY USING A HISTORICAL COHORT OF PATIENTS TREATED WITH CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FRONT-LINE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl):1757-1758. doi:10.1097/01.HS9.0000850360.32912.a6
- Jacobs 2024** Jacobs R, Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Levy MY. Time to next treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia initiating first-line ibrutinib or acalabrutinib. *Future Oncol* 2024; 20(1):39-53
- Kater 2022** Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, Levin MD, Benjamini O, Janssens A, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Ysebaert L, Qin R, Steele A, Schuier N, Niemann C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence*. 2022;1. doi:10.1056/EVIDoa2200006
- Lu 2023** Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Jacobs R. Real-World Comparison of First-Line Treatment Adherence Between Single-Agent Ibrutinib and Acalabrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17:2073-2084
- Moreno 2023 (doniesienie konferencyjne)** Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, Smith E, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Caces DB, Niemann CU, Kater AP. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood* 2023; 142:634.
- Niemann 2023** Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(12):1423-1433. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00452-7
- Roeker 2023** Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, Chen Y, Duh MS, Wahlstrom SK, Hakre S, Yu L, Guo H, Mato AR. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2023; 7(16):4291-4301
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve

chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10232):1278-1291

Sharman 2022

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022; 36(4):1171-1175

Sharman 2022a (doniesienie konferencyjne)

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Kamdar MK, Munir T, Fogliatto L, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Ferrant E, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Woyach JA. Acabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. *JCO*. 2022;40(16_suppl):7539-7539. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539

Sharman 2023

Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2023; 64(7):1243-1252

Sharman 2023a (doniesienie konferencyjne)

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker PA, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Byrd JC, Ferrant E, Ferrajoli A, Wierda WG, Munugalavadla V, Wachira CW, Wun CC, Woyach JA. Acabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):636. doi:10.1182/blood-2023-174750

Walker 2021 (doniesienie konferencyjne)

Walker P, Sharman JP, Jurczak W, Munir T, Banerji V, Coutre S, Woyach J, Salles G, Wierda WG, Patel P, Wang MH, Emeribe U, Flood E, Byrd JC, Ghia P. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health*. 2021;24:S3-S4. doi:10.1016/j.jval.2021.04.019

20.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, Barr PM, Elinder Camburn A, Tedeschi A, Badoux XC, Jacobs R, Kuss BJ, Trentin L, Zhou C, Szoke A, Abbazio C, Wierda WG. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2023; 29(14):2593-2601. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-2779

Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol* 2021; 96(9):1112-1119. DOI:10.1002/ajh.26260

Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, Allan JN, Ghia P, Vallisa D, Jacobs R, O'Brien S, Grigg AP, Walker P, Zhou C, Ninomoto J, Krigsfeld G, Tam CS. Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. *Clin Cancer Res* 2022; 28(20):4385-4391. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0504

Bartoli L, Ferracane E, Trippoli S, Messori A. First-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: Analysis of 7 trials based on the restricted mean survival time. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(4):322-327. DOI:10.5414/CP203852

Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, Rogers KA, Bhat SA, Grever MR, Jaglowski SM, Maddocks KJ, Byrd JC, Woyach JA. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia* 2020; 34(12):3197-3205. DOI:10.1038/s41375-020-0987-6

Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, Sun C, Jurczak W, Pagel JM, Ferrajoli A, Patel P, Tao L, Kuptsova-Clarkson N, Moslehi J, Furman RR. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022; 107(6):1335-1346. DOI:10.3324/haematol.2021.278901

Chen ST, Azali L, Rosen L, Zhao Q, Wiczter T, Palettas M, Gambriil J, Kola-Kehinde O, Ruz P, Kalathoor S, Rogers K, Kittai A, Grever M, Awan F, Byrd JC, Woyach J, Bhat SA, Addison D. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation. *J Hematol Oncol* 2022; 15(1). DOI:10.1186/s13045-022-01302-7

Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen

Nieodpowiedni komparator - badanie *CAPTIVATE*; w badaniu pacjenci otrzymywali leczenie ibrutinibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, po czym, po otrzymaniu zaplanowanego leczenia, pacjenci byli randomizowani do dalszego leczenia według statusu MRD, w badaniu nie uwzględniono więc wspólnego komparatora dla akalabrutynibu (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem) pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego; dodatkowo w publikacji przedstawiono wyniki dla kohorty o ustalonym dawkowaniu (FD, fixed dose), dla której nie było grupy kontrolnej w badaniu Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono wyniki oceny jakości życia w badaniu CLL14, jednak zakres przedstawionych wyników oraz sposób ich prezentacji (brak szczegółowych wyników analogicznych do wyników badania *ELEVATE-TN*) uniemożliwił wykorzystanie tych danych w porównaniu pośrednim

Nieodpowiedni komparator - badanie *CAPTIVATE*; w badaniu pacjenci otrzymywali leczenie ibrutinibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, po czym, po otrzymaniu zaplanowanego leczenia, pacjenci byli randomizowani do dalszego leczenia według statusu MRD, w badaniu nie uwzględniono więc wspólnego komparatora dla akalabrutynibu (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem) pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego; dodatkowo w publikacji przedstawiono wyniki dla kohorty o ustalonym dawkowaniu (FD, fixed dose), dla której nie było grupy kontrolnej w badaniu

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja opisuje proste zestawienie średniego czasu przeżycia dla poszczególnych interwencji ocenianych w badaniach prowadzonych wśród pacjentów leczonych w pierwszej linii CLL, nie zastosowano w niej żadnych metod pozwalających dopasować porównywane populacje, a średni czas przeżycia ograniczono do analizy w horyzoncie 24 miesięcy (alternatywna metoda oceny przeżycia nie wymagająca wyznaczania hazardu, RMST ang. *restricted mean survival time*)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono porównanie terapii akalabrutynibem z ibrutinibem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie ryzyka pojawienia się kolejnego nowotworu (nowotwory wtórne), w mieszanej populacji chorych otrzymujących ibrutinib (79%) lub akalabrutynib (21%) w różnych liniach leczenia CLL, w tym większość pacjentów (80%) była leczona BTKi w co najmniej drugiej linii; nie przedstawiono osobno wyników dla oceny akalabrutynibu w populacji chorych leczonych w pierwszej linii CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii akalabrutynibem, na podstawie połączonych danych z kilku badań klinicznych, prowadzonych w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia; w analizie nie przedstawiono osobno wyników dla oceny akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia, choć uwzględniono w ogólnej ocenie badanie *ELEVATE-TN*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę ryzyka wystąpienia nadciśnienia oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii akalabrutynibem w kohorcie pacjentów obejmujących chorych z różnymi nowotworami (CLL, MCL lub inne) otrzymujących akalabrutynib w dowolnej linii leczenia, w tym większość pacjentów otrzymała wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe i stosowała AKA w ≥ 2 linii (72,5%); nie przedstawiono osobno wyników dla akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL

Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją oceniające skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL, ale zastosowane w badaniu komparatory nie pozwalały na wykorzystanie wyników w prowadzonym

- H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388(19):1739-1754. DOI:10.1056/NEJMoa2213093
- 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. *Leukemia* 2021; 35(11):3201-3211. DOI:10.1038/s41375-021-01252-y
- Ghia P, Barnes G, Yang K, Tam CS, Robak T, Brown JR, Kahl BS, Tian T, Szeto A, Paik JC, Shadman M. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. *Curr Med Res Opin* 2023; 39(11):1505-1511. DOI:10.1080/03007995.2023.2262381
- Grewal US, Thotamgari SR, Sheth AR, Gaddam SJ, Ahmad J, Beedupalli K, Dominic P. Cardiovascular complications associated with novel agents in the chronic lymphocytic leukemia armamentarium: A pharmacovigilance analysis. *Int J Cardiol* 2021; 344:186-189. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.10.011
- Kumar PS, Wiczter T, Rosen L, Pollauf AJ, Zheng A, Palettas M, Azali L, Bhat SA, Byrd JC, Grever MR, Rogers KA, Woyach JA, Kittai AS. Evaluation of bleeding events in patients receiving acalabrutinib therapy. *Leukemia* 2023; 37(7):1554-1557. DOI:10.1038/s41375-023-01869-1
- Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, De Silva N, Lange E, Weide R, Kiehl MG, Söckler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Herling M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner C-M, Klapper W, Kreuzer K-A, Böttcher S, Stilgenbauer S, Fink AM, Hallek M, Eichhorst B. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere* 2020; 4(1). DOI:10.1097/HS9.0000000000000336
- McGhie A, Lee J, Ferrajoli A, DiPippo AJ. Tolerability of acalabrutinib in patients with CLL: experience of a tertiary cancer care center. *Leuk Lymphoma* 2023; 64(5):1050-1053. DOI:10.1080/10428194.2023.2185089
- Moreno C, Solman IG, Tam CS, Grigg A, Scarfò L, Kipps TJ, Srinivasan S, Mali RS, Zhou C, Dean JP, Szafer-Glusman E, Choi M. Immune restoration with ibrutinib plus venetoclax in first-line chronic lymphocytic leukemia: the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood Adv* 2023; 7(18):5294-5303. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010236
- Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, Paneesha S, Fox CP, Eyre TA, Forconi F, Elmusharaf N, Kennedy B, Gribben J, Pemberton N, Sheehy O, Preston G, Schuh A, Walewska R, Duley L, Howard D, Hockaday A, Jackson S, Greateorex N, Girvan S, Bell S, Brown JM, Webster N, Dalal S, de Tute R, Rawstron A, Patten PEM, Hillmen P. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med* 2024; 390(4):326-337. DOI:10.1056/NEJMoa2310063
- Stefania Infante M, Fernández-Cruz A, Núñez L, Carpio C, Jiménez-Ubieto A, López-Jiménez J, Vásquez L, Del Campo R, Romero S, Alonso C, porównaniu pośrednim (brak grupy leczonej obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia analizę ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii akalabrutynibem na podstawie połączonych danych z badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z różnymi nowotworami komórek B (CLL, MCL, FL, DLBCL), w różnych liniach leczenia; nie przedstawiono osobno wyników dla akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL
- Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją oceniające zanubrutynib w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL, ale zastosowany w badaniu komparator nie pozwolił na wykorzystanie wyników w prowadzonym porównaniu pośrednim (brak grupy leczonej obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem - kontrolę w badaniu stanowiło skojarzenie bendamustyny z rytkuksymabem)
- Nieodpowiednia populacja - analiza bazy danych FAERS w poszukiwaniu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nowocześniejszych leków (ibrutinibu, akalabrutynibu, wenetoklaksu i idelalazybu) w leczeniu CLL - brano pod uwagę akalabrutynib, ale nie przeprowadzono analizy tego leku w populacji chorych z CLL wcześniej nieleczonych
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono retrospektywnie ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych podczas terapii akalabrutynibem; uwzględniono pacjentów niezależnie od rodzaju choroby oraz linii leczenia; pacjenci otrzymywali akalabrutynib w monoterapii (65%) lub w skojarzeniu (35%) w dowolnej linii leczenia, w tym 73% pacjentów otrzymało wcześniej ≥ 1 linię leczenia; nie przedstawiono osobno wyników dla oceny akalabrutynibu w populacji chorych leczonych w pierwszej linii CLL
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu przeprowadzono porównanie terapii FCR oraz BR u pacjentów z CLL leczonych w pierwszej linii; zastosowane interwencje nie pozwoliły na włączenie badania do sieci porównania pośredniego
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono retrospektywnie bezpieczeństwo terapii akalabrutynibem; uwzględniono pacjentów niezależnie od linii leczenia (72% chorych otrzymywało akalabrutynib w ≥ 2 linii leczenia) i nie przedstawiono osobno wyników dla oceny akalabrutynibu w populacji chorych leczonych w pierwszej linii CLL
- Nieodpowiedni komparator - badanie CAPTIVATE; w badaniu pacjenci otrzymywali leczenie ibrutinibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, po czym, po otrzymaniu zaplanowanego leczenia, pacjenci byli randomizowani do dalszego leczenia według statusu MRD, w badaniu nie uwzględniono więc wspólnego komparatora dla akalabrutynibu (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem) pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego
- Nieodpowiedni komparator - badanie CAPTIVATE; w badaniu pacjenci otrzymywali leczenie ibrutinibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, po czym, po otrzymaniu zaplanowanego leczenia, pacjenci byli randomizowani do dalszego leczenia według statusu MRD, w badaniu nie uwzględniono więc wspólnego komparatora dla akalabrutynibu (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem) pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego
- Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne, które miało na celu ocenę występowania poważnych zakażeń podczas leczenia

- Morillo D, Prat M, Luis Plana J, Villafuerte P, Bastidas G, Bocanegra A, Serna Á, De Nicolás R, Marquet J, Mas-Ochoa C, Córdoba R, García-Suárez J, Comai A, Martín X, Bastos-Oreiro M, Seri C, Navarro-Matilla B, López-Guillermo A, Martínez-López J, Ángel Hernández-Rivas J, Ruiz-Camps I, Grande C. Severe infections in patients with lymphoproliferative diseases treated with new targeted drugs: A multicentric real-world study. *Cancer Med* 2021; 10(21):7629-7640. DOI:10.1002/cam4.4293
- Svanberg Teglgård R, Marquart HV, Hartling HJ, Bay JT, da Cunha-Bang C, Brieghel C, Faitová T, Enggaard L, Kater AP, Levin MD, Kersting S, Ostrowski SR, Niemann CU. Improved Innate Immune Function in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Targeted Therapy in Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2024. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-2522
- Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1031-1043. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
- Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, Simpson D, Shadman M, Ganly PS, Laurenti L, Opat S, Tani M, Ciepluch H, Verner E, Šimkovič M, Österborg A, Trněný M, Tedeschi A, Paik JC, Kuwahara SB, Feng S, Ramakrishnan V, Cohen A, Huang J, Hillmen P, Brown JR. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2021; 106(9):2354-2363. DOI:10.3324/haematol.2020.259432
- Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, Bahlo J, Al-Sawaf O, Ritgen M, Fink AM, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood* 2020; 135(26):2402-2412. DOI:10.1182/blood.2019004492
- Wan Q, Li Q, Lai X, Xu T, Hu J, Peng H. Data mining and safety analysis of BTK inhibitors: A pharmacovigilance investigation based on the FAERS database. *Front Pharmacol* 2022; 13:995522. DOI:10.3389/fphar.2022.995522
- Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, Szafer-Glusman E, Ninomoto J, Dean JP, James DF, Ghia P, Tam CS. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(34):3853-3865. DOI:10.1200/JCO.21.00807
- celowanego stosowanego u chorych z nowotworami limfoproliferacyjnymi, w badaniu oceniano mieszaną populację chorych z różnymi nowotworami limfoproliferacyjnymi (CLL, NHL, HL), którzy stosowali różne leki celowane (najczęściej: ibrutinib, brentuksymab, idelalizyb) w pierwszej lub w kolejnych liniach leczenia; nie przedstawiono osobno wyników dla oceny akalabrutynibu w populacji chorych leczonych w pierwszej linii CLL
- Nieodpowiedni rodzaj badania - w badaniu analizowano czynność układu immunologicznego wśród pacjentów uczestniczących w badaniach nad akalabrutynibem oraz ibrutinibem skojarzonym z wenetoklaksem; pacjentów oceniano bez względu na linię leczenia
- Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją oceniające zanubrutynib w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL, ale zastosowany w badaniu komparator nie pozwolił na wykorzystanie wyników w prowadzonym porównaniu pośrednim (brak grupy leczonej obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem - kontrolę w badaniu stanowiło skojarzenie bendamustyny z rytkuksymabem)
- Nieodpowiedni komparator - badanie z randomizacją oceniające zanubrutynib w populacji wcześniej nieleczonych chorych z CLL, ale zastosowany w badaniu komparator nie pozwolił na wykorzystanie wyników w prowadzonym porównaniu pośrednim (brak grupy leczonej obinutuzumabem skojarzonym z chlorambucylem - kontrolę w badaniu stanowiło skojarzenie bendamustyny z rytkuksymabem); w publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej kohorty, nie podlegającej randomizacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania CLL14, w której przeprowadzono szczegółową analizę skuteczności klinicznej w zależności od profilu genetycznego pacjenta - analizę wykonano w okresie obserwacji 29 miesięcy, w ramach analizy głównej badania CLL14; wyniki w podgrupach uwzględnianych w porównaniu pośrednim przedstawiono już w głównej publikacji *Fischer 2019* i zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim, więc dodatkowe wyniki prezentowane w ramach tej analizy nie były wykorzystywane
- Nieodpowiednia populacja - analiza bazy danych FAERS w poszukiwaniu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem nowoczesnych leków w leczeniu CLL, MCL, NHL oraz innych nowotworów - brano pod uwagę akalabrutynib, ale nie przeprowadzono analizy tego leku w populacji chorych z CLL wcześniej nieleczonych
- Nieodpowiedni komparator - badanie *CAPTIVATE*; w badaniu pacjenci otrzymywali leczenie ibrutinibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, po czym, po otrzymaniu zaplanowanego leczenia, pacjenci byli randomizowani do dalszego leczenia według statusu MRD, w badaniu nie uwzględniono więc wspólnego komparatora dla akalabrutynibu (chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem) pozwalającego na przeprowadzenie porównania pośredniego

20.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Alrawashdh 2021** Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(11):e820-e831
- Dauids 2020** Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(10):1955-1974.e15
- Marchetti 2022** Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicattì M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. *J Clin Med* 2022; 11(7)
- Molica 2023** Molica S, Allsup D, Polliack A, Giannarelli D. The net clinical benefit of targeted agents in the upfront treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: Results of network meta-analysis. *Eur J Haematol* 2023; 110(6):774-777
- Molica 2021** Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(4):216-223
- Rizzuto 2023** Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, Rotolo C, Roppolo A, Spoto C, Gentile M, Botta C, Siragusa S. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12)

20.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Arustamyan M, Kibrik P, Hatipoglu D, Bungo B, Mentias A, Hill BT, Moudgil R. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review. <i>Eur J Haematol</i> 2022; 109(6):696-710</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę ogólnie inhibitorów BTK w leczeniu nowotworów wywodzących się z komórek limfocytów typu B; w analizie uwzględniono badania prowadzone nad akalabrutynibem w pierwszej linii leczenia CLL, ale analiza bezpieczeństwa tego leku w takiej populacji nie była celem badania i nie dyskutowano osobno takich wyników</p>
<p>Cherng HJ, Jain N. First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Bruton Tyrosine Kinase or BCL2 or Both?. <i>Hematol Oncol Clin North Am</i> 2021; 35(4):725-738</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano możliwość stosowania inhibitorów BTK lub BCL2 w leczeniu pierwszej linii CLL; autorzy nie przedstawili informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny</p>
<p>Davids MS. Acalabrutinib for the initial treatment of chronic lymphocytic leukaemia. <i>Lancet</i> 2020; 395(10232):1234-1236</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - krótki komentarz odnośnie badań prowadzonych w ocenie akalabrutynibu jako leczenia pierwszej linii CLL</p>
<p>Egyed M, Lueff S, Borbely J, Illes A. Acalabrutinib and its use in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. <i>Future Oncol</i> 2022; 18(7):755-769</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu opisano farmakokinetykę akalabrutynibu oraz podsumowano dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL oraz w chorobie odpornej lub nawrotowej; w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych</p>
<p>Fresa A, Autore F, Galli E, Tomasso A, Stirparo L, Innocenti I, Laurenti L. Treatment Options for Elderly/Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs: A Comprehensive Review. <i>J Clin Med</i> 2021; 10(21)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano opcje terapeutyczne dla starszych/niesprawnych (<i>unfit</i>) pacjentów z CLL; autorzy nie przedstawili informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny</p>
<p>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</p>	<p>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 (<i>key literature</i>), ale nie podali żadnych informacji, które pozwoliłyby uznać, że wspomniane wyszukiwanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny</p>
<p>Harris V, Borlagdan J, Muluneh B. Oral oncolytic treatment for chronic lymphocytic leukemia. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2022; 28(4):935-944</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym oceniano leczenie onkologiczne w terapii CLL; badacze podali tylko, że poszukiwali w PubMed istotnych badań klinicznych (<i>relevant clinical trials</i>), ale nie podali żadnych informacji, które pozwoliłyby uznać, że wspomniane wyszukiwanie zostało przeprowadzone w sposób systematyczny</p>
<p>Htut TW, Han MM, Thein KZ. Acalabrutinib-Related Cardiac Toxicities in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Immunother Precip Oncol</i> 2022; 5(2):43-47</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę kardiotoksyczności akalabrutynibu stosowanego w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę badań oceniających AKA w pierwszej linii leczenia CLL oraz w chorobie odpornej lub nawrotowej, nie przedstawiono wyników metaanalizy istotnych dla niniejszej analizy - dla akalabrutynibu stosowanego wyłącznie w pierwszej linii leczenia CLL</p>
<p>Htut TW, Han MM, Thein KZ. Acalabrutinib-related second primary malignancies and nonmelanoma skin cancers in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): A systematic</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę ryzyka występowania nowotworów wtórnych związanych ze stosowaniem akalabrutynibu u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, autorzy przeglądu przeprowadzili</p>

review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). *EJHaem* 2021; 2(1):112-117

Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. Investigational treatments for chronic lymphocytic leukemia: a focus on phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29(7):709-722

Kuss B, Nagarajan C, Hsieh WS, Cheah CY. Practical management of chronic lymphocytic leukemia with acalabrutynib. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(12):2785-2794

Liu X, Hu B, Peng N, Chen L, Hu D, Zhang J, Wang L, Xie Z, Niu S, Lu Q, Lu J, Fang Y. Evaluation of Bruton tyrosine kinase inhibitors monotherapy and combination therapy in lymphocytic leukemia. *Clin Exp Med* 2023; 23(8):4237-4248

Marchetti M, Vitale C, Rigolin GM, Vasile A, Visentin A, Scarfò L, Coscia M, Cuneo A. Old and New Drugs for Chronic Lymphocytic Leukemia: Lights and Shadows of Real-World Evidence. *J Clin Med* 2022; 11(8)

Nguyen TT, Nhu NT, Tran VK, Nguyen TTH, Lin C-F. Efficacy and Safety of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy Compared with Combination Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023; 15(7)

Proskuriakova E, Shrestha DB, Jasaraj R, Reddy VK, Shtembari J, Raut A, Gaire S, Khosla P, Kaddariya D. Cardiovascular Adverse Events Associated With Second-generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2024; 46(2):134-145. DOI:10.1016/j.clinthera.2023.11.014

Robak P, Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26(11):1249-1265

metaanalizę badań oceniających AKA w pierwszej linii leczenia CLL oraz w chorobie odpornej lub nawrotowej, nie przedstawiono wyników metaanalizy istotnych dla niniejszej analizy - dla akalabrutynibu stosowanego wyłącznie w pierwszej linii leczenia CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym (bez metaanalizy) opisano nowe leki oceniane w badaniach 1 i 2 fazy prowadzonych w populacji chorych na CLL - BTKi, inhibitory PI3K-δ, inhibitory BCL-2, przeciwciała monoklonalne, terapię CAR-T, na etapie opracowywania przeglądu brak było wyników badań klinicznych z przedstawiających wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL

Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu podsumowano wyniki badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu oraz innych BTKi w leczeniu chorych z CLL oraz przedstawiono praktyczne wskazówki postępowania u chorych leczonych akalabrutynibem na podstawie opisów przypadków pacjentów z CLL; w publikacji nie podano żadnych informacji świadczących o przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania źródeł danych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinazy Burtona stosowanych w leczeniu CLL, porównywano pomiędzy sobą akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu stosowane w dowolnej linii leczenia CLL, nie przedstawiono wyników metaanalizy istotnych dla niniejszej analizy - dla akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań rzeczywistej praktyki klinicznej, którego celem był opis skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii CLL (w tym akalabrutynibu) na podstawie badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, w badaniach dla AKA ocenę prowadzono w mieszanej populacji chorych z CLL wcześniej nieleczonych oraz z chorobą nawrotową; w analizie nie wyróżniono badań prowadzonych w pierwszej linii leczenia, ani nie analizowano skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w takim ujęciu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę ogólnie inhibitorów BTK w monoterapii (IBR, AKA lub ZAN), stosowanych w leczeniu CLL/SLL; w analizie uwzględniono badania prowadzone nad akalabrutynibem w pierwszej linii leczenia CLL, ale metaanalizy wykonywano niezależnie od linii leczenia i nie prowadzono osobnej oceny akalabrutynibu stosowanego w 1 linii leczenia CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, mający na celu ocenę ogólnie inhibitorów BTK drugiej generacji, stosowanych w leczeniu CLL/SLL; w analizie uwzględniono badania prowadzone nad akalabrutynibem w pierwszej linii leczenia CLL, ale metaanalizy wykonywano niezależnie od rodzaju inhibitora (oceniało ogólnie grupę leków) i nie prowadzono osobnej oceny akalabrutynibu stosowanego w 1 linii leczenia CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym (bez metaanalizy) przedstawiono opis nowych syntetycznych leków ocenianych jako opcje terapeutyczne CLL, w tym akalabrutynibu; nie przedstawiono wyników istotnych dla niniejszej analizy - na etapie opracowywania przeglądu brak było wyników badań klinicznych oceniających akalabrutynib w populacji chorych z CLL wcześniej

Schmelz J, Heesen P, Patnaik A, Holder T, Lee HJ, Molony DA. Bruton tyrosine kinase inhibitors for chronic lymphocytic leukemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 (9)

Small S, Ma S. Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Targeted Therapy vs. Chemoimmunotherapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2021; 16(4):325-335

Vitale C, Gibbons JL, Ferrajoli A. Targeted Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Utility of Acalabrutinib. *Onco Targets Ther* 2021; 14:5507-5519

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

Yin S, Zheng X, Zhang W, Zhao H, Zhang R, Li W, Chen F. Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2023

nieleczonych, przedstawione w przeglądzie dane dotyczące AKA pochodzą z badań prowadzonych na komórkach i zwierzętach oraz z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych na R/R CLL

Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół planowanego przeglądu systematycznego Cochrane mającego na celu ocenę inhibitorów BTK w leczeniu pacjentów z BTK

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano zastosowanie terapii celowanych oraz immunochemioterapii w leczeniu CLL w pierwszej linii; autorzy nie przedstawili informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano zastosowanie akalabrutynibu w leczeniu CLL; autorzy nie przedstawili informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym przedyskutowano zastosowanie akalabrutynibu w leczeniu CLL; autorzy nie przedstawili informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Burtona nowej generacji stosowanych w leczeniu CLL/SLL, autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę odnalezionych badań, w których oceniano BTKi nowej generacji (akalabrutynib, zanubrutynib, irabrutynib) w monoterapii lub w skojarzeniu w dowolnej linii leczenia CLL, nie przedstawiono wyników metaanalizy istotnych dla niniejszej analizy - dla akalabrutynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL

20.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 marca 2024 roku.

Tabela 140. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[all]	472
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[mh] OR chronic lymphocytic leukemia[all] OR chronic lymphocytic leukaemia[all]	29492
3	#1 AND #2	253
4	venetoclax[nm] OR venetoclax[all]	3185
5	obinutuzumab[all] OR obinutuzumab[nm]	956
6	#4 AND #5	188
7	ibrutinib[all] OR ibrutinib[nm]	3858
8	#4 AND #7	511
9	zanubrutinib[all] OR zanubrutinib[nm]	344
10	#6 OR #8 OR #9	887
11	randomized controlled trial[pt]	611246
12	random allocation[mh]	107059
13	random*[tiab]	1504933
14	controlled[tiab]	1009742
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2228648
16	#2 AND #10 AND #15	61
17	#3 OR #16	295

Tabela 141. 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	2353
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim	59499
3	#1 AND #2	1251
4	'venetoclax'/exp AND [embase]/lim	11567
5	'obinutuzumab'/exp AND [embase]/lim	4673
6	#4 AND #5	1318
7	'ibrutinib'/exp AND [embase]/lim	12801

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#4 AND #7	2763
9	'zanubrutinib'/exp AND [embase]/lim	1303
10	#6 OR #8 OR #9	4090
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	670481
12	randomization:de AND [embase]/lim	74816
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1712454
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1066521
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2329151
16	#2 AND #10 AND #15	318
17	#3 OR #16	1488

Tabela 142. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	acalabrutinib	195
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] OR (chronic lymphocytic leukaemia) OR (chronic lymphocytic leukemia)	205108
3	#1 AND #2	126
4	venetoclax in Trials	655
5	obinutuzumab in Trials	519
6	#4 AND #5 in Trials	142
7	ibrutinib in Trials	828
8	#4 AND #7 in Trials	167
9	zanubrutinib in Trials	117
10	#6 OR #8 OR #9 in Trials	360
11	#10 AND #2 in Trials	255
12	#11 OR #3	346

20.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

20.11.1 ELEVATE-TN

Tabela 143. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ELEVATE-TN.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3/5	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	142 ośrodki w 18 krajach (w tym 9 w Polsce)	Sponsor	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana 28,3 mies. (IQR: 25,6-33,1) – analiza pierwotna (<i>interim</i>)¹ • Mediana 46,9 mies. (zakres: 0,0- 59,4) – uaktualniona analiza przy 4-letniej obserwacji² • Mediana 58,2 mies. (zakres: 0,0–72,0)) – uaktualniona analiza przy 5-letniej obserwacji³ • Mediana 74,5 mies. (zakres: 0,0–89,0) – uaktualniona analiza przy 6-letniej obserwacji⁴ 		
	<p>1 analiza <i>interim</i> przeprowadzona zgodnie z protokołem badania po 24 miesiącach od randomizacji, data odcięcia danych: 08.02.2019 r., wyniki przedstawiono w publikacji <i>Sharman 2020</i>;</p> <p>2 data odcięcia danych: 11.09.2020 r., wyniki przedstawiono w publikacji <i>Sharman 2022</i>;</p> <p>3 data odcięcia danych 01.10.2021 r., wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym <i>Sharman 2022a</i>;</p> <p>4 data odcięcia danych 03.03.2023 r., wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym <i>Sharman 2023a</i>.</p>		
Oszacowanie wielkości próby (Sharman 2020)	Wymaganą liczebność próby w badaniu obliczono przy założeniu hazardu względnego PFS wg oceny niezależnej komisji IRC równego 0,60 dla grup pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną AKA+OBI względem OBI+CHB. Przyjmując wykładniczy rozkład czasu występowania zdarzeń PFS oszacowano, że wystąpienie 167 zdarzeń zapewni moc statystyczną na poziomie 90% przy założeniu istotności wynoszącej $\alpha = 0,05$ z wykorzystaniem dwustronnego testu log-rank.		
Analiza statystyczna (Sharman 2020)	Zaplanowano też przeprowadzenie analizy <i>interim</i> po wystąpieniu 111 zdarzeń PFS (ocena niezależnej komisji IRC) lub po upływie 24 miesięcy od momentu randomizacji (analiza czasowa). Liczba zaplanowanych zdarzeń warunkujących przeprowadzenie analizy <i>interim</i> stanowiła 67% planowanej w analizie głównej liczby zdarzeń. Wszystkie analizy <i>interim</i> zostały przeprowadzone testami dwustronnymi. W celu oszacowania kryteriów warunkujących wcześniejsze zakończenie badania wykorzystano funkcję rozkładu wartości alfa Lan DeMetsa opartą na granicach O'Brien-Fleminga (z ang. <i>The Lan-DeMets alpha-spending function based on the O'Brien-Fleming boundaries</i>). Ocena wyższości terapii skojarzonej AKA+OBI nad terapią OBI+CHB dla analizy <i>interim</i> i końcowej została przeprowadzona odpowiednio na poziomach istotności wynoszących $\alpha_1 = 0,012$ i $\alpha_2 = 0,046$. Natomiast dla analizy <i>interim</i> – jako kryterium wcześniejszego zakończenia badania z powodu braku skuteczności został przyjęty poziom istotności statystycznej $p = 0,396$. Do analizy różnic w punktach końcowych określanych przez czas do zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>) użyto metody Kaplana-Meiera. Wartości hazardów względnych obliczono przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, z wykorzystaniem czynników stratyfikacji takich samych jak w przypadku randomizacji, natomiast istotność pomiędzy grupami analizowano za pomocą dwustronnego testu log-rank. Należy też podkreślić, że dodatkowe punkty końcowe zostały przeanalizowane pod warunkiem osiągnięcia istotności w ocenie głównego punktu końcowego.		
Punkty końcowe (Sharman 2020)	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby ocenionej wg kryteriów iwCCLL 2008, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu terapii skojarzonej akalabrutynibem i obinutuzumabem z terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem[^] <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>		

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

- PFS w ocenie niezależnej komisji (IRC), w porównaniu pomiędzy monoterapią akalabrutynibem, a terapią skojarzoną obinutuzumabem i chlorambucylem[^]
- PFS oceniane przez badacza
- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*, definiowana jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją hematologiczną, odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi w szpiku [z ang. *nodular partial response*] lub częściową odpowiedzią w ocenie IRC oraz lokalnych badaczy
- Czas do następnego leczenia (TTNT, z ang. *time to next treatment*), definiowany jako czas od randomizacji do wprowadzenia nieokreślonego protokołem leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, pierwszej dawki monoterapii AKA w grupie pacjentów otrzymujących wyjściowo terapię skojarzoną OBI+CHB lub zgon pacjenta
- Całkowite przeżycie zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Odsetek chorych z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową
- Poprawa objawów związanych z chorobą,
- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*)
- Utrzymująca się poprawa hematologiczna
- Zużycie zasobów medycznych

[^] PFS oceniane przez IRC analizowano jedynie w analizie pierwotnej.

Interwencja i komparatory (Sharman 2020I, protokół)

- **AKA** – w monoterapii podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności
- **OBI+CHB** – terapia skojarzona obinutuzumab + chlorambucyl. **OBI** podawany dożylnie w następującym schemacie: w 1. cyklu: w 1. dniu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15 dniu w dawce 1000 mg, w cyklach 2-6: w 1. dniu w dawce 1000 mg; **CHB** podawany był doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego cyklu; **OBI i CHB** podawane były przez 6 cykli
- Terapie były podawane w 28-dniowych cyklach
- Dozwolone było przejście pacjentów z grupy **OBI+CHB** na leczenie **AKA** w monoterapii w przypadku progresji choroby
- Leczenie **AKA** mogło zostać wstrzymane z powodu wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności ≥ 3 stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem na okres maksymalnie 28 dni od podania dawki wywołującej toksyczność; leczenie **OBI** lub **CHB** mogło zostać wstrzymane z uwagi na wystąpienie cytopenii ≥ 3 stopnia na okres maksymalnie 4 tygodni
- Dopuszczano modyfikację dawki **AKA** w następujących sytuacjach: bezwzględna liczba neutrofilii 4 stopnia ($< 500/\mu\text{l}$) przez > 7 dni (czynniki wzrostu neutrofilii były dozwolone zgodnie z wytycznymi ASCO, a użycie musiało być odnotowane w formularzu opisu przypadku [CRF]); zmniejszenie liczby płytek krwi 3 stopnia w obecności znaczącego krwawienia, zmniejszenie liczby płytek krwi 4 stopnia, nudności, wymioty lub biegunka 3 lub 4 stopnia, utrzymujące się pomimo optymalnego leczenia przeciwwymiotnego i/lub przeciwbiegunkowego, jakakolwiek toksyczność 4 stopnia lub niemożliwa do opanowania toksyczność 3 stopnia. Dopuszczano następujące modyfikacje dawki AKA: 1-2 modyfikacja – wstrzymanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia ≤ 1 toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie leczenia w wyjściowej dawce, 3. modyfikacja – wstrzymywanie podawania AKA, aż do powrotu do stopnia ≤ 1 toksyczności lub wartości wyjściowej – wznowienie terapii w dawce 100 mg doustnie raz dziennie. W przypadku redukcji dawki AKA z uwagi na występującą toksyczność związaną z leczeniem nie wymagano ponownego zwiększenia dawki. Jednocześnie, jeśli w okresie ≥ 4 tyg. chory tolerował zmniejszoną dawkę leku możliwe było jej zwiększenie do kolejnego zalecanego poziomu.
- Modyfikacja dawki **CHB** nie była dozwolona
- Dopuszczono następujące modyfikacje dawki **CHB**: w przypadku pierwszego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 75% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii ≤ 2 lub wartości wyjściowej, w

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

przypadku drugiego epizodu cytopenii 3 lub 4 stopnia: 50% początkowej dawki CHB w kolejnych cyklach, aż do zmniejszenia poziomu cytopenii ≤ 2 lub wartości wyjściowej

- Leczenie **AKA** przerywano w przypadku wystąpienia toksyczności ≥ 3 stopnia potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem utrzymującej się >28 dni, chyba że została ona oceniona i zaaprobowana przez monitora klinicznego oraz w razie 4. modyfikacji leczenia AKA.
- W przypadku przerwania leczenia OBI u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie CHB (aż do 6 cykli leczenia CHB)
- Leczenie **OBI** przerywano w następujących przypadkach: wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego, objawów związanych z wlewem stopnia 4, objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku, w przypadku wystąpienia cytopenii ≥ 3 stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 2 w ciągu 4 tygodni, wystąpienia toksyczności ≥ 2 stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 1 lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni
- W przypadku przerwania leczenia OBI u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie CHB (aż do 6 cykli leczenia CHB)
- W przypadku trzeciego epizodu cytopenii przerwanie leczenia **CHB**. Leczenie przerywano także w przypadkach: wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów dotyczących układu oddechowego, objawów związanych z wlewem stopnia 4, objawów związanych z wlewem stopnia 3 po ponownym podaniu leku, w przypadku wystąpienia cytopenii ≥ 3 stopnia, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 2 w ciągu 4 tygodni. Wystąpienia toksyczności ≥ 2 stopnia (bez cytopenii) potencjalnie związanej ze stosowanym leczeniem, której poziom nie powrócił do stopnia ≤ 1 lub wartości początkowej w ciągu 4 tygodni
- W przypadku przerwania leczenia CHB u chorych z grupy OBI+CHB kontynuowano podawanie OBI (aż do 6 cykli leczenia OBI)

Populacja (Sharman 2020)

- Nieleczona, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnego z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL)
- Diagnostyka CD20 przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) spełniającej następujące kryteria diagnostyczne:
 - Monoklonalne komórki B (ograniczone do łańcucha lekkiego kappa lub lambda) poddane klonalnej koekspressji ≥ 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 diagnozy)
- Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 kryteriów iwCLL:
 - Postępująca niewydolność szpiku, objawiające się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (hemoglobina < 10 g/dl) i/lub trombocytopenii (PLT < 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 czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. *lymphocyte doubling time*) < 6 miesięcy. LDT obliczano przez ekstrapolację regresji liniowej ALC uzyskiwane w odstępach 2 tygodni w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi $< 30 \times 10^9$ /l (30000/ μ l) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) zostały wykluczone
 - Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię
 - ≥ 1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta:

Kryteria włączenia

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

- ✓ Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu
 - ✓ Znaczne zmęczenie (stan sprawności ECOG 2, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności)
 - ✓ Gorączka $>100,5^{\circ}\text{F}$ lub $38,0^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia
 - ✓ Nocne poty trwające >1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia
 - Wiek > 65 lat lub > 18 i < 65 lat, u których dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowane jako: 1) klirens kreatyniny 30-69 ml/min z użyciem wzoru Cockcroft-Gaulta i/lub 2) wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS
 - Wynik ≤ 2 w skali ECOG
 - Pacjenci z odpowiednią czynnością hematologiczną, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne:
 - ANC ≥ 750 komórek/ μl ($0,75 \times 10^9/\text{l}$) albo ≥ 500 komórek/ μl ($0,50 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną
 - Liczba PLT ≥ 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, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji
 - AST i ALT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - Szacunkowy CrCl ≥ 30 ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)
 - Stan zdrowia umożliwiający otrzymanie jakiegokolwiek leczenia ambulatoryjnego, diagnostyki laboratoryjnej oraz oceny radiologicznej
 - Kobiety w wieku reprodukcyjnym: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki akalabrutynibu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce skojarzonej terapii obinutuzumabu i chlorambucylu, w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy
 - Mężczyźni aktywni seksualnie: zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji w trakcie terapii i przez 90 dni po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później
 - Mężczyźni: zabronione oddawanie nasienia w trakcie terapii i przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki obinutuzumabu lub chlorambucylu, w zależności od tego co nastąpiło później
 - Świadoma zgoda na udział w badaniu i stan zdrowia umożliwiający zrozumienie wszelkich zagrożeń z nim związanych
-
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona)
 - Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją
 - Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
 - Rozpoznany chłoniak OUN lub białaczka
 - Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub białaczka prolimfocytowa w wywiadzie lub zespół Richtera podejrzewany w wywiadzie
 - Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub liczby płytek krwi wtórne do autoimmunologicznej destrukcji podczas skryningu lub konieczność stosowania wysokich dawek sterydów (>20 mg prednizonu na dobę lub jego odpowiednika)

Kryteria wykluczenia

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

- Stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej >20 mg w ciągu 1 tygodnia przed pierwszą dawką badanego leku, z wyjątkiem wskazań dla innych schorzeń takich jak steryd wziewny stosowany w leczeniu astmy, miejscowe stosowanie sterydów lub jako premedykacja przed podaniem badanego leku lub środka kontrastowego (wykluczano pacjentów wymagających podawania >20 mg dziennie prednizonu lub jego ekwiwalentu lub stosujący sterydy w celu kontroli białaczki lub obniżenia liczby białych krwinek)
- Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem następujących:
 - Nowotwory złośliwe leczone z zamiarem wyleczenia, bez oznak aktywnej choroby w okresie ponad 3 lat przed skryningiem, z niskim ryzykiem nawrotu w ocenie lekarza prowadzącego
 - Odpowiednio leczony czerniak soczewicowaty, bez aktualnych objawów choroby lub odpowiednio kontrolowany niemelanomatyczny rak skóry
 - Odpowiednio leczony rak szyjki macicy *in situ* bez obecnych objawów choroby
- Znacząca choroba układu krążenia taka jak niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu albo jakiegokolwiek choroby serca lub 4 wg NYHA lub QTc >480 ms podczas skryningu
- Niezdolność do połknięcia kapsułek lub zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego lub resekcja żołądka lub jelita cienkiego lub bypass żołądka, objawowe zapalenie jelit lub częściowa lub całkowita niedrożność jelit
- Niekontrolowana, aktywna, ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna (zdefiniowana jako wskazująca trwające oznaki/objawy związane z zakażeniem oraz bez poprawy pomimo zastosowania odpowiednich antybiotyków lub innego leczenia) lub trwające dożylne leczenie przeciwinfekcyjne
- Zakażenie wirusem HIV w wywiadzie
- Szczepienie żywymi, atenuowanymi szczepionkami w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
- Aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C:
 - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia anti-HBc i ujemnym antygenem powierzchniowym; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu HbsAg lub dodatnim wynikiem testu PCR pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B
 - Ujemny wynik PCR (przed randomizacją) u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; wykluczano pacjentów z dodatnim wynikiem testu PCR dla zapalenia wątroby typu C
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Skazy krwotoczne w wywiadzie (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Konieczność lub stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K (np. fenprokumonem) w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki badanego leku
- Konieczność leczenia inhibitorami pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol; deklanzoprazol; rabeprazol; lub pantoprazol)
- Konieczność leczenia silnie działającym inhibitorem/induktorem cytochromu P450 3A
- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego przez badanie endoskopowe w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem
- Cięża lub karmienie piersią
- Obecna choroba zagrażająca życiu lub stan chorobowy i dysfunkcja narządów, które w opinii badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zagrozić badaniu
- Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym

Płeć męska, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Delecja 17p, n (%)
-------------------	--------------------------------	--------------------

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

Charakterystyka populacji (<i>Sharman 2020</i>)	Wiek, mediana (IQR) [lata]	0-1		2		Niezmutowany IgHV, n (%)	Wynik w skali CIRS-G, mediana (IQR)
AKA (N=179)	70,0 (66,0; 75,0)	111 (62,0%)	165 (92,2%)	14 (7,8%)	16 (8,9%)	119 (66,5%)	6,0 (3,0; 8,0) [N=115]^
OBI+CHB (N=177)	71,0 (67,0; 76,0)	106 (59,9%)	167 (94,4%)	10 (5,6%)	16 (9,0%)	116 (65,5%)	5,5 (4,0; 8,0) [N=118]^

^ raportowanie nie było wymagane u wszystkich pacjentów.

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane między grupami

Przebieg chorych dla daty odcięcia 03.03.2023 (<i>Sharman 2020, Sharman 2023a</i>)	Skryning	Randomizacja ²	Nieotrzymanie leczenia	Pacjenci, którzy otrzymali leczenie ³	Zakończenie leczenia	Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych	Ukończenie zaplanowanego schematu leczenia	Cross-over do monoterapii AKA z powodu wystąpienia progresji choroby
AKA	675 ¹	179 (100%)	1 (0,6%)	179 (100%)	95 (53,1%) ⁴	84 (46,9%)	nd. ⁶	nd.
OBI+CHB		177 (100%)	8 (4,5%)	169 (95,5%)	41 (23,2%) ⁵	0 (0,0%)	136 (76,8%)	79 (44,6%)

- 140 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, pozostałych 535 pacjentów poddano randomizacji do trzech grup w stosunku 1:1:1; do grupy AKA włączono 179 chorych (opisywane w niniejszej analizie), OBI+CHB – 177 chorych (opisywane w niniejszej analizie), AKA+OBI – 179 chorych (nie opisano w niniejszej analizie);
- wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali uwzględnieni w analizie skuteczności;
- wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie (co najmniej jedną dawkę leku) zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa.
- najczęstsze przyczyny zakończenia leczenia: AEs (17,9%, n = 32), progresja choroby (14,0%, n = 25), decyzja badacza (7,3%, n = 13);
- najczęstsze przyczyny zakończenia leczenia: AEs (14,1%, n = 25), wycofanie zgony na udział w badaniu (3,4%, n = 6), progresja choroby (2,3%, n = 4);
- w grupie AKA stosowano leczenie ciągłe, kontynuowane do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, nie określono z góry zaplanowanego schematu leczenia.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

PFS oceniane przez IRC

Populacja ogólna

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177	AKA vs OBI+CHB HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (34,2; NDO)^	22,6 (20,2; 27,6)	0,20 (0,13; 0,30), p < 0,0001
Liczba zdarzeń, n (%) (<i>EPAR 2020</i>)	26 (14,5%) (zgon: n=6, progresja: n=20)	93 (52,5%) (zgon: n=11, progresja: n=82)	-
24-miesięczne PFS (95% CI)	87% (81; 92)	47% (39; 55)	-

Analiza w podgrupach

Podgrupa	AKA	OBI+CHB	AKA vs OBI+CHB, HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)			

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Brak delekcji 17p lub mutacji TP53	liczba zdarzeń, n/N	20/156	77/152	0,19 (0,11; 0,31)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p i/lub mutacja TP53 [^]	liczba zdarzeń, n/N	6/23	16/25	0,23 (0,09; 0,61)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak del17p i mutacji TP53	liczba zdarzeń, n/N	24/167	84/165	0,21 (0,13; 0,33)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p i mutacja TP53	liczba zdarzeń, n/N	2/12	9/12	0,03 (0,00; 0,28)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak delekcji 17p (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	22/160	82/160	0,20 (0,12; 0,31).
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	4/19	11/17	0,20 (0,06; 0,64).
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	22% (5%; 45%) [N=16]	-
Brak mutacji TP53 (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	21/160	78/155	0,20 (0,12; 0,32)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Mutacja TP53 (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	5/19	14/12	0,15 (0,05; 0,46)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Zmutowane IgHV	liczba zdarzeń, n/N	10/58	14/59	0,69 (0,31; 1,56)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	76% (61%; 86%) [N=59]	-
Niezmutowane IgHV	liczba zdarzeń, n/N	16/119	78/116	0,11 (0,07; 0,19)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	31% (22%; 40%) [N=116]	-
Brak delekcji 11q	liczba zdarzeń, n/N	23/148	66/143	0,26 (0,16; 0,41)

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	
Delecja 11q	liczba zdarzeń, n/N	3/31	26/33	0,07 (0,02; 0,22)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	
Kariotyp inny niż złożony	liczba zdarzeń, n/N	20/117	59/121	0,27 (0,16; 0,46)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Kariotyp zło- żony	liczba zdarzeń, n/N	3/31	20/32	0,10 (0,03; 0,33)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-

[^] w głównej publikacji *ELEVATE-TN* przedstawiono wyniki oceny PFS w podgrupach „del17p13.1 or TP53 mutation”, „del17p13.1 and TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation” – przyjęto, że jest to błąd edytorski, gdyż przedstawiono identyczne wyniki oraz liczebności dla podgrupy „del17p13.1 or TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation”; na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że zdublowane wyniki dotyczą ostatecznie podgrupy „del17p13.1 and/or TP53 mutation”, której taki opis wprowadzono w zaktualizowanej wersji publikacji by rozwiązać wątpliwości, że podgrupa ta obejmuje zbiór „i/lub” i taką konwencję przyjęto w opisach w raporcie

PFS oceniane przez badaczy

Populacja ogólna

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHB, N = 177	AHA vs OBI+CHB, HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)	27,8 (22,6; 28,8)	0,16 (0,10; 0,27), p < 0,0001
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,19 (0,13; 0,28) p < 0,001
48-miesięczne PFS (95% CI)	77,9%	25,1%	
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,21 (0,15; 0,30), p < 0,001
60-miesięczne PFS (95% CI)	72%	21%	-
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,23, p < 0,001
72-miesięczne PFS (95% CI)	62%	17%	-
Analiza w podgrupach			
Podgrupa	AKA	OBI+CHB	AKA vs OBI+CHB, HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.020 r.) (Sharman 2022)			

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Brak delecji 17p i/lub mutacji TP53	Mediana PFS [mies.]	NO	28,0	0,19 (0,13; 0,29), p < 0,0001
	48-mies. PFS	78%	26%	-
Delecja 17p i/lub mutacja TP53	Mediana PFS [mies.]	NO	17,5	0,18 (0,07; 0,46), p < 0,0001
	48-mies. PFS	76%	18%	-
Brak delecji 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	0,18 (0,12; 0,28), p < 0,0001
	48-mies. PFS	78%	25%	-
Delecja 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	17,7	0,23 (0,07; 0,74), p = 0,0044
	48-mies. PFS	79%	27%	-
Zmutowany IgHV	Mediana PFS [mies.]	NO	NO	0,52 (0,24; 1,13), p = 0,551
	48-mies. PFS	81%	62%	-
Niezmutowany IgHV	Mediana PFS [mies.]	NO	22,2	0,10 (0,06; 0,16), p < 0,0001;
	48-mies. PFS	77%	4%	-

ORR oceniana przez IRC

Populacja ogólna

Punkt końcowy	AKA ¹ , n/N (%*)	OBI+CHB ² , n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
ORR ³	153/179 (86%) (95% CI 80; 90)	139/177 (79%) (95% CI: 72; 84)	1,09 (0,99; 1,20); p = 0,0898; p = 0,08 ⁴	0,07 (-0,01; 0,15); p = 0,0870
CR	1/179 (1%)	8/177 (5%)	0,12 (0,02; 0,98); p = 0,0476	-0,04 (-0,07; -0,01); NNH = 26 (14; 141); p = 0,0169
CRi	0/179 (0%)	0/177 (0%)	-	-
PR	150/179 (84%)	128/177 (72%)	1,16 (1,04; 1,30); p = 0,0097	0,11 (0,03; 0,20); NNT = 9 (5; 34); p = 0,0083
nPR	2/179 (1%)	3/177 (2%)	0,66 (0,11; 3,90); p = 0,6458	-0,01 (-0,03; 0,02); p = 0,6436
StD	8/179 (5%)	15/177 (9%)	0,53 (0,23; 1,21); p = 0,1320	-0,04 (-0,09; 0,01); p = 0,1236

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 u 2 pacjentów (1%) odnotowano odpowiedź częściową z limfocytozą, u 3 pacjentów (2%) – progresję choroby, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź była nieznaną, u jednego pacjenta odpowiedź była niemożliwa do oceny;

2 u dwóch pacjentów (1%) odnotowano chorobę bez progresji, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź na leczenie była nieznaną, u jednego pacjenta (1%) choroba była niemożliwa do oceny, u 8 pacjentów (5%) nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie;

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

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

4 dane zaczerpnięte z publikacji Sharman 2020;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRI – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

Analiza w podgrupach

Punkt końcowy	AKA, n/N (%) (95% CI)	OBI+CHB, n/N (%) (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (EPAR 2020)				
Niezmutowany <i>IgHv</i>	107/119 (89,9%) (83,2%; 94,1%)	89/116 (76,7%) (68,3%; 83,5%)	1,17 (1,04; 1,32) p = 0,0078	0,13 (0,04; 0,23) NNT = 8 (5; 27) p = 0,0060
Zmutowany <i>IgHv</i>	44/58 (75,9%) (63,5%; 85,0%)	48/59 (81,4%) (69,6%; 89,3)	0,93 (0,77; 1,13) p = 0,4701	-0,05 (-0,20; 0,09) p = 0,4679
Delecja 17p	14/19 (73,7%) (51,2%; 88,2%)	9/17 (52,9%) (31,0%; 73,8%)	1,39 (0,83; 2,35) p = 0,2150	0,21 (-0,10; 0,52) p = 0,1883
Brak delecji 17p	139/160 (86,9%) (80,8%; 91,3%)	130/160 (81,3%) (74,5%; 86,5%)	1,07 (0,97; 1,18) p = 0,1706	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1680
Mutacja TP53	16/19 (84,2%) (62,4%; 94,5%)	10/21 (47,6%) (28,3%; 67,6%)	1,77 (1,08; 2,88) p = 0,0223	0,37 (0,10; 0,64) NNT = 3 (2; 11) p = 0,0077
Brak mutacji TP53	137/160 (85,6%) (79,4%; 90,2%)	128/155 (82,6%) (75,8%; 87,7%)	1,04 (0,94; 1,14) p = 0,4609	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4599
Delecja 17p i/lub^ mutacja TP53	19/23 (82,6%) (62,9%; 93,0%)	14/25 (56,0%) (37,1%; 73,3%)	1,48 (0,99; 2,19) p = 0,0536	0,27 (0,02; 0,51) p = 0,0360
Brak delecji 17p i/lub mutacji TP53	134/156 (85,9%) (79,6%; 90,5%)	125/152 (82,2%) (75,4%; 87,5%)	1,04 (0,95; 1,15) p = 0,3812	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3798
Delecja 17p i mutacja TP53	9/12 (75,0%) (46,8%; 91,1%)	4/12 (33,3%) (13,8%; 60,9%)	2,25 (0,95; 5,34) p = 0,0659	0,42 (0,05; 0,78) p = 0,0241
Brak delecji 17p i mutacji TP53	144/167 (86,2%) (80,2%; 90,6%)	135/165 (81,8%) (75,2%; 87,0%)	1,05 (0,96; 1,16) p = 0,2741	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2722

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że wyniki określone jako „del17p13.1 or TP53 mutation” dotyczą podgrupy del17p13.1 and/or TP53 mutation”.

ORR oceniane przez badaczy

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)				
ORR [#]	160/179 (89%)	146/177 (82%)	1,08 (1,00; 1,18); p = 0,0627	0,07 (0,00; 0,14); p = 0,0600
CR	13/179 (7%)	23/177 (13%)	0,56 (0,29; 1,07); p = 0,0783	-0,06 (-0,12; 0,01); p = 0,0720

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

CRi	1/179 (1%)	0/177 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,34); p = 0,5046	0,01 (-0,01; 0,02); p = 0,4768
CR + CRi	14*/179 (7,8%*)	23*/177 (13,0%*)	0,60 (0,32; 1,13) p = 0,1149	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1089
PR	138/179 (77%)	112/177 (63%)	1,22 (1,06; 1,40); p = 0,0049	0,14 (0,04; 0,23); NNT = 8 (5; 23); p = 0,0040
nPR	8/179 (4%)	11/177 (6%)	0,72 (0,30; 1,75); p = 0,4662	-0,02 (-0,06; 0,03); p = 0,4639
StD	4/179 (2%)	16/177 (9%)	0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109	-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)				
ORR#	161/179 (89,9%) (95% CI: 84,7; 93,5)	146/177 (82,5%) (95% CI: 76,2; 87,4)	1,09 (1,00; 1,19) p = 0,0427 p = 0,035^	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0402
CR + CRi	20/179 (11,2%)	23/177 (13,0%)	0,86 (0,49; 1,51); p = 0,5985	-0,02 (-0,09; 0,05); p = 0,5980
PR + nPR + PRL	145*/179 (81,0%)	123*/177 (69,5%)	1,17 (1,03; 1,32) p = 0,0128	0,12 (0,03; 0,20) NNH = 9 (5; 39) p = 0,0111
StD	4*/179 (2,2%)	16*/177 (9,0%)	0,25 (0,08; 0,72); p = 0,0109	-0,07 (-0,12; -0,02); NNH = 15 (9; 49); p = 0,0050
PD	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	0,99 (0,20; 4,83); p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9889
bd.	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43); p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2282
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)				
ORR#	161/179 (89,9%) (95% CI: 84,7; 93,5)	147/177 (83,1%) (95% CI: 76,8; 87,9)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586 p = 0,0499^^	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR	24*/179 (13%)	23*/177 (13%)	1,03 (0,61; 1,76) p = 0,9083	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9083
CRi	2*/179 (1%)	1*/177 (1%)	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5762	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
CR + CRi	26*/179 (14,5%)	24*/177 (13,6%)	1,07 (0,64; 1,79) p = 0,7932	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7931
PR + nPR + PRL	139*/179 (77,7%)	123*/177 (69,5%)	1,12 (0,99; 1,27) p = 0,0824	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0796
StD	4*/179 (2,2%)	15*/177 (8,5%)	0,26 (0,09; 0,78) p = 0,0159	-0,06 (-0,11; -0,02) NNT = 17 (10; 63) p = 0,0084

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

PD	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	0,99 (0,20; 4,83) p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9889
Brak danych	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43) p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2282
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)				
ORR#	161*/179 (90%) (95% CI: 85; 94)	147*/177 (83%) (95% CI: 77; 88)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586, p = 0,0499^{^^^}	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR + CRi	34*/179 (19%)	25*/177 (14%)	1,34 (0,84; 2,16) p = 0,2194, p ≤ 0,0499^{^^^}	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2153

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

^ dane z publikacji *Sharman 2022*, analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochra-Mantela-Haenszela z dopasowaniem względnie statusu delekcji 17p (tak vs nie);

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2022a*;

^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2023a*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRi – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

Przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,16
Liczba zdarzeń	11 (6,1%)	17 (9,6%)	-
24-miesięczne OS	95% (90%; 97%)	92% (86%; 95%)	
36-miesięczne OS (EPAR 2020)	93,5% (88,6%; 96,3%)	88,1% (80,7%; 92,8%)	-
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)			
Mediana OS (zakres) [miesiące]	NO	NO	0,95 (0,52; 1,74), p = 0,9164
48-miesięczne OS	87,6%	88,0%	-
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)			
Mediana OS	NO	NO	0,98 (0,58; 1,64), p = 0,9816
60-miesięczny OS	84%	82%	-
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)			
Mediana OS	NO	NO	0,89 (0,58; 1,35), p = 0,5868
72-miesięczne OS	76%	75%	-

Minimalna choroba resztkowa (MRD)

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
---------------	-----------------	---------------------	--------------	--------------

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)

uMRD (krew obwodowa lub szpik kostny)	1/14 (7%)	14/23 (61%)	0,12 (0,02; 0,80); p = 0,0285	-0,54 (-0,78; -0,30); NNH = 2 (2; 4); p < 0,0001
uMRD (krew obwodowa)	1/14 (7%)	5/23 (22%)	0,33 (0,04; 2,53) p = 0,2853	-0,15 (-0,36; 0,07) p = 0,1852
uMRD (szpik kostny)	0/14 (0%)	14/23 (61%)	0,06 (0,00; 0,86) p = 0,0385	-0,61 (-0,82; -0,39) NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001
MRD+	8/14 (57%)	1/23 (4%)	13,14 (1,83; 94,23); p = 0,0104	0,53 (0,26; 0,80); NNH = 2 (2; 4); p = 0,0001
Brak danych	5/14 (36%)	8/23 (35%)	1,03 (0,42; 2,52); p = 0,9540	0,01 (-0,31; 0,33); p = 0,9542

Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)

uMRD	2/20 (10%)	2/23 (9%)	1,15 (0,18; 7,43); p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19); p = 0,8837
MRD+	10/20 (50%)	9/23 (39%)	1,28 (0,65; 2,50); p = 0,4748	0,11 (-0,19; 0,41); p = 0,4722
Brak danych	8/20 (40%)	12/23 (52%)	0,77 (0,39; 1,49); p = 0,4330	-0,12 (-0,42; 0,17); p = 0,4206

Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)

uMRD	2/20 (10%)	2/23 (9%)	1,15 (0,18; 7,43) p = 0,8833	0,01 (-0,16; 0,19) p = 0,8837
MRD+	11/20 (55%)	10/23 (43%)	1,27 (0,69; 2,33) p = 0,4514	0,12 (-0,18; 0,41) p = 0,4480
Brak danych	7/20 (35%)	11/23 (48%)	0,73 (0,35; 1,52) p = 0,4045	-0,13 (-0,42; 0,16) p = 0,3896

Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)

uMRD	3/34 (9%)	2/24 (8%)	1,06 (0,19; 5,86) p = 0,9478	0,00 (-0,14; 0,15) p = 0,9475
MRD+	14/34 (41%)	10/24 (42%)	0,99 (0,53; 1,84) p = 0,9702	0,00 (-0,26; 0,25) p = 0,9702
Brak danych	17/34 (50%)	12/24 (50%)	1,00 (0,59; 1,69) p = 1,0000	0,00 (-0,26; 0,26) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

MRD+ - wykrywalna minimalna choroba resztkowa, uMRD - niewykrywalna minimalna choroba resztkowa.

Trwała poprawa hematologiczna

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
---------------	-----------------	---------------------	--------------	--------------

Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Utrzymująca się poprawa liczby neutrofilów	9*/10 ¹ (90%)	3*/6 ¹ (50%)	1,80 (0,79; 4,11) p = 0,1633	0,40 (-0,04; 0,84) p = 0,0756
Utrzymująca się poprawa stężenia hemoglobiny	44*/68 ² (65%)	36*/73 ² (49%)	1,31 (0,98; 1,76) p = 0,0677	0,15 (-0,01; 0,32) p = 0,0616
Utrzymująca się poprawa liczby płytek	29*/33 ³ (88%)	18*/36 ³ (50%)	1,76 (1,24; 2,50) p = 0,0016	0,38 (0,18; 0,58) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 liczba pacjentów z wyjściową neutropenią;

2 liczba pacjentów z wyjściową niedokrwistością;

3 liczba pacjentów z wyjściową trombocytopenią.

Czas do następnego leczenia (TTNT)

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHB, n = 177	HR (95% CI)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)			
Mediana TTNT	NO	NO	0,24 (0,15; 0,40), p < 0,0001
Liczba zdarzeń	11	55	-

Analiza bezpieczeństwa

AEs ogółem

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)		
AEs ogółem bez względu na stopień nasilenia	170/179 (95,0%)	167/169 (98,8%)
AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)

Naïczęstsze AEs

AEs bez względu na stopień nasilenia

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)¹		
Ból głowy	66/179 (36,9%)	20/169 (11,8%)
Biegunka	62/179 (34,6%)	36/169 (21,3%)
Neutropenia	19/179 (10,6%)	76/169 (45,0%)
Zmęczenie	33/179 (18,4%)	29/169 (17,2%)
Urazy	27/179 (15,1%)	7/169 (4,1%)
Ból stawów	28/179 (15,6%)	8/169 (4,7%)
Kaszel	33/179 (18,4%)	15/169 (8,9%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	33/179 (18,4%)	14/169 (8,3%)
Nudności	40/179 (22,3%)	53/169 (31,4%)
Zawroty głowy	21/179 (11,7%)	10/169 (5,9%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

Ból pleców	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)
Zaparcia	20/179 (11,2%)	17/169 (10,1%)
Reakcja związane z wlewem	0/179 (0,0%)	67/169 (39,6%)
Wymioty	22/179 (12,3%)	19/169 (11,2%)
Gorączka	12/179 (6,7%)	35/169 (20,7%)
Małopłytkowość	13/179 (7,3%)	24/169 (14,2%)
Obrzęki obwodowe	16/179 (8,9%)	12/169 (7,1%)
Ból kończyn	11/179 (6,1%)	7/169 (4,1%)
Zakażenie układu moczowego	22/179 (12,3%)	8/169 (4,7%)
Niedokrwistość	25/179 (14,0%)	20/169 (11,8%)
Wysypka	25/179 (14,0%)	8/169 (4,7%)
Dreszcze	8/179 (4,5%)	14/169 (8,3%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	17/179 (9,5%)	7/169 (4,1%)
Zapalenie płuc	13/179 (7,3%)	5/169 (3,0%)
Zmniejszony apetyt	10/179 (5,6%)	13/169 (7,7%)
Duszność	12/179 (6,7%)	17/169 (10,1%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (<i>Sharman 2022</i>)²		
Biegunka	72/179 (40,2%)	36/169 (21,3%)
Ból głowy	68/179 (38,0%)	20/169 (11,8%)
Neutropenia	22/179 (12,3%)	76/169 (45,0%)
Zmęczenie	39/179 (21,8%)	30/169 (17,8%)
Ból stawów	35/179 (19,6%)	8/169 (4,7%)
Kaszel	40/179 (22,3%)	15/169 (8,9%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46/179 (25,7%)	16/169 (9,5%)
Nudności	41/179 (22,9%)	53/169 (31,4%)
Reakcje związane z wlewem	0/179 (0,0%)	68/169 (40,2%)
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (<i>Sharman 2022a</i>)³		
Biegunka	76/179 (42,5%)	36/169 (21,3%)
Ból głowy	70/179 (39,1%)	20/169 (11,8%)
Ból stawów	47/179 (26,3%)	10/169 (5,9%)
Neutropenia	22/179 (12,3%)	77/169 (45,6%)
Nudności	44/179 (24,5%)	53/169 (31,4%)
Reakcje związane z wlewem	1/179 (0,6%)	69/169 (40,8%)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (<i>Sharman 2023a</i>)^{4, 5}		

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Biegunka	76 (42,5%)	bd.
Ból głowy	70 (39,1%)	bd.
Ból stawów	49 (27,4%)	bd.
Neutropenia	23 (12,8%)	bd.
Zmęczenie	43 (24,0%)	bd.
Kaszel	45 (25,1%)	bd.
COVID-19	38 (21,2%)	bd.
Trombocytopenia	16 (8,9%)	bd.
Zapalenie płuc	27 (15,1%)	bd.
Nadciśnienie tętnicze	19 (10,6%)	bd.
Omdlenie ⁶	5 (2,8%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

1 AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie;

2 AEs występujące u $\geq 25\%$ pacjentów w dowolnej grupie;

3 AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów w dowolnej grupie;

4 AEs występujące u $\geq 30\%$ u pacjentów leczonych AKA lub AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych AKA;

5 w doniesieniu konferencyjnym przedstawiono wyłącznie dane dotyczące występowania AEs u chorych leczonych akalabrutynibem, częstość występowania AEs w grupie OBI+CHB podano w poprzednich publikacjach;

6 nie dotyczy omdleń kardiogennych.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%*) ¹
AEs prowadzące do zakończenia leczenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia ²	22/179 (12,3%)	26/177 (14,7%) [^]
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia	29/179 (16%)	26*/177 ³ (14%)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)		
AEs prowadzące do zakończenia leczenia bez względu na stopień nasilenia ²	32/179 (18%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wartość procentowa podana przez autorów Sharman 2020 wynosiła 14,1% w grupie OBI+CHB, podczas gdy obliczenia własne wykazały wartość równą 14,8%;

2 dane z wykresu przedstawiającego przepływ pacjentów;

3 w doniesieniu konferencyjnym podano jedynie wartość procentową – 14%, jako najbliższe temu wartości przyjęto n/N = 26/177 (14,7%).

AEs szczególnego zainteresowania klinicznego

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

AEs bez względu na stopień nasilenia

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (<i>Sharman 2020</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	25/179 (14,0%)	13/169 (7,7%)
Migotanie przedsionków	7/179 (3,9%)	1/169 (0,6%)
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)
Krwawienia	70/179 (39,1%)	20/169 (11,8%)
Nadciśnienie tętnicze	8/179 (4,5%)	6/169 (3,6%)
Zakażenia	117/179 (65,4%)	74/169 (43,8%)
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	15/169 (8,9%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	16/179 (9%)	13/169 (8%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (<i>Sharman 2022</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	34/179 (19,0%)	13/169 (7,7%)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	11/179 (6,1%)	1/169 (0,6%)
Nadciśnienie tętnicze	13/179 (7,3%)	7/169 (4,1%)
Krwawienie	75/179 (41,9%)	20/169 (11,8%)
Poważne krwawienie ¹	7/179 (3,9%)	2/169 (1,2%)
Zakażenia	132/179 (73,7%)	75/169 (44,4%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	24/179 (13,4%)	7/169 (4,1%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	11/179 (6,1%)	3/169 (1,8%)
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (<i>Sharman 2022a</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	39/179 (21,8%)	13/169 (7,7%)
Migotanie przedsionków	13/179 (7,3%)	1/169 (0,6%)
Krwawienie	78/179 (43,6%)	20/169 (11,8%)
Poważne krwawienie ²	8/179 (4,5%)	2/169 (1,2%)
Nadciśnienie tętnicze	16/179 (8,9%)	6/169 (3,6%)
Zakażenia	135/179 (75,4%)	75/169 (44,4%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	27/179 (15,1%)	7/169 (4,1%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	13/179 (7,3%)	3/169 (1,8%)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (<i>Sharman 2023a</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	42/179 (23,5%)	bd.
Migotanie przedsionków	16/179 (8,9%)	bd.

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020, doniesienia konferencyjne: Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022; protokół)

Krwawienie	81/179 (45,3%)	bd.
Poważne krwawienie	10/179 (5,6%)	bd.
Nadciśnienie tętnicze	20/179 (11,2%)	bd.
Zakażenia	144/179 (80,4%)	bd.
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	35/179 (19,6%)	bd.
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	22/179 (12,3%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 poważne krwawienie definiowano jako zdarzenie krwotoczne ciężkie (*serious*) lub ≥ 3 stopnia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia.

AEs ≥ 3 stopnia nasilenia

AEs	AKA, n/N (%)	OBI+CHB, n/N (%)
Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)		
Zdarzenia kardiologiczne	9/179 (5,0%)	3/169 (1,8%)
Migotanie przedsionków	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)
Tachyarytmia komorowa	0/179 (0,0%)	0/169 (0,0%)
Krwawienia	3/179 (1,7%)	0/169 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	4/179 (2,2%)	5/169 (3,0%)
Zakażenia	25/179 (14,0%)	14/169 (8,3%)
Zespół rozpadu guza	0/179 (0,0%)	13/169 (7,7%)
Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)		
Zdarzenia kardiologiczne	15/179 (8,4%)	3/169 (1,8%)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	2/179 (1,1%)	0/169 (3,6%)
Nadciśnienie tętnicze	5/179 (2,8%)	6/169 (3,6%)
Krwawienie	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)
Poważne krwawienie ¹	5/179 (2,8%)	0/169 (0,0%)
Zakażenia	29/179 (16,2%)	14/169 (8,3%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	5/179 (2,8%)	3/169 (1,8%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy, z wyłączeniem NMSC	4/179 (2,2%)	2/169 (1,2%)
Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)		
Zdarzenia kardiologiczne	18 (10,1%)	3 (1,8%)
Migotanie przedsionków	2/179 (1,1%)	0/169 (0,0%)
Krwawienie	6/179 (3,4%)	0/169 (0,0%)
Poważne krwawienie ²	6/179 (3,4%)	0/169 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	7/179 (3,9%)	5/169 (3,0%)

ELEVATE-TN (ACE-CL-007, NCT02475681; EudraCT: 2014-005582-73, *Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2023, EPAR 2020*, doniesienia konferencyjne: *Sharman 2022a, Sharman 2023a, Walker 2021, Gaitonde 2022*; protokół)

Zakażenia	35 (19,6%)	14 (8,3%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	7 (3,9%)	3 (1,8%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	5 (2,8%)	2 (1,2%)
Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (<i>Sharman 2023a</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	21/179 (11,7%)	bd.
Migotanie przedsionków	3/179 (1,7%)	bd.
Krwawienie	8/179 (4,5%)	bd.
Poważne krwawienie	8/179 (4,5%)	bd.
Nadciśnienie tętnicze	9/179 (5,0%)	bd.
Zakażenia	50/179 (27,9%)	bd.
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	9/179 (5,0%)	bd.
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	7/179 (3,9%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 poważne krwawienie definiowano jako zdarzenie krwotoczne ciężkie (*serious*) lub ≥ 3 stopnia lub krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego bez względu na stopień nasilenia.

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1:1 do trzech grup otrzymujących odpowiednio terapię skojarzoną akalabrutynib+obinutuzumab (AKA+OBI), akalabrutynib stosowany w monoterapii (AKA) oraz terapię skojarzoną obinutuzumab+chlorambucyl (OBI+CHB). W ramach stratyfikacji wykorzystano następujące czynniki: obecność lub brak delecji 17p 13-1, skali ECOG (wynik: 0-1 vs 2) oraz regionu geograficznego: Ameryka Północna, Europa Zachodnia lub inny region)
- Pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Zaślepiiony natomiast był niezależny komitet monitorujący dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa, a także niezależna komisja (IRC, z ang. *independent review committee*), która oceniała progresję i dane dotyczące odpowiedzi na leczenie w analizie pierwotnej.
- Esktrahowano dane wyłącznie dla grup AKA (interwencja oceniana w niniejszej analizie) oraz OBI+CHB (komparator).
- Źródła danych: *Sharman 2020* (publikacja główna, wyniki dla mediany okresu obserwacji 28,3 miesiąca, data odcięcia danych: 8 luty 2019 r.), *Sharman 2022* (wyniki dla mediany obserwacji 46,9 mies., data odcięcia danych: 11.09.2020), *EPAR 2020* (dodatkowe dane do ocenianych punktów końcowych, mediana obserwacji 28,3 mies.), *Sharman 2023* (analiza Q-TWiST), doniesienie konferencyjne *Sharman 2022a* (wyniki dla mediany obserwacji 58,2 mies., data odcięcia danych: 01.10.2021), doniesienie konferencyjne *Sharman 2023a* (wyniki dla mediany obserwacji 74,5 mies., data odcięcia danych: 03.03.2023), doniesienie konferencyjne *Walker 2021* (ocena jakości życia – punkty końcowe oceniane przez pacjentów, PROs), doniesienie konferencyjne *Gaitonde 2022* (dodatkowa analiza OS), protokół badania (dodatkowe informacje na temat metodyki badania – analiza statystyczna, szczegółowy opis stosowanych interwencji).

20.11.2 ACE-CL-001

Tabela 144. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ACE-CL-001.

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Metodyka

Rodzaj badania Wieloośrodkowe, jednoramiennie, badanie 1/2 fazy

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie bez grupy kontrolnej)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe	Sponsor	Acerta Pharma
Okres obserwacji	<p>Autorzy badania przeprowadzili analizy dla dwóch okresów obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla daty odcięcia danych 01.08.2019: mediana okresu obserwacji: 53 mies. (Byrd 2021) ▪ Dla daty odcięcia danych: 15.07.2021: mediana okresu obserwacji 73,7 mies. (zakres: 0,92-82,4), (Byrd 2022) 		
Oszacowanie wielkości próby (protokół)	<p>W badaniu jako hipotezę zerową przyjęto ORR wynoszące $\leq 10\%$ i testowano ją względem następującej hipotezy alternatywnej: ORR wynoszące $\geq 35\%$. W oszacowaniu wymaganej wielkości próby wykorzystano 2-stopniowe podejście wg Simona (<i>Simon's optimal 2-stage design</i>). Włączenie do kohorty 30 pacjentów miało zapewnić moc na poziomie 90% w wykrywaniu zakładanych różnic, przy przyjęciu jednostronnego poziomu istotności $\leq 0,025$. W pierwszym etapie, zaplanowano włączenie 11 pacjentów, następnie, pod warunkiem odnotowania odpowiedzi na leczenie (PR/PRL lub lepsza) u ≥ 2 pacjentów (18%) w ciągu pierwszych 4 cykli leczenia, planowano dalsze włączanie pacjentów do osiągnięcia całkowitej zaplanowanej liczebności kohorty. Zgodnie z planem badania, odnotowanie odpowiedzi na leczenie u ≥ 7 z 30 pacjentów (ORR $\geq 23\%$) powinno pozwolić na wykazanie istotności statystycznej, przy przyjęciu 90% przedziału ufności.</p> <p>Wprowadzono poprawkę do protokołu i zwiększono planowaną liczebność kohorty do 60 pacjentów, co miało pozwolić na dostarczenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wspierających wyniki odpowiednich badań 3 fazy. Zgodnie z kolejną poprawką dalej zwiększono planowaną liczebność kohorty z 60 do 90 chorych.</p>		
Analiza statystyczna (protokół)	<p>Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem statystyk opisowych. Zmiennie ciągłe przedstawiono jako średnie, odchylenie standardowe i mediany, a zmiennie dyskretne jako odsetki.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa miała być przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Zaplanowano przeprowadzenie analiz dla ORR i DOR (ocena badaczy) w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, dla których dostępna była ≥ 1 ocena odpowiedzi, przeprowadzona w trakcie leczenia. PFS miała być oceniana przez badaczy w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena bezpieczeństwa <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą, odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną lub odpowiedź częściową, oceniana przez badaczy zgodnie z kryteriami <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCCL)</i> z 2008 r • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. <i>Duration of Response</i>) definiowany jako czas od spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź z limfocytózą lub lepsza) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu • Przeżycie bez progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu; • Farmakokinetyka, farmakodynamika[^] <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez zdarzenia (EFS, z ang. <i>Event-Free Survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do udokumentowanej progresji choroby, zgonu, zakończenia leczenia z powodu AEs lub rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. 		

[^] farmakokinetyka i farmakodynamika akalabrutynibu nie należały do punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie, nie ekstrahowano odpowiednich danych dla tych punktów końcowych.

Interwencja i komparatory (protokół)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Akalabrutynib (AKA): 100 mg (kapsułki) p.o. 2 × dz.[^]

U pacjentów z chorobą stabilną lub z odpowiedzią na leczenie stosowanie AKA kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (radiologicznej lub klinicznej) lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia (z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub przewagi zagrożeń nad korzyściami dla pacjenta).

U pacjentów odnoszących korzyści z terapii, pomimo spełnienia kryteriów progresji dopuszczano czasowe kontynuowanie leczenia, po dyskusji z monitorem medycznym.

Zakończenie leczenia AKA następowało w jednej z następujących sytuacji:

- Obiektywne potwierdzenie progresji choroby. W razie występowania wątpliwości dotyczących występowania progresji, dopuszczano, aby pacjent kontynuował leczenie i pozostawał pod ścisłą obserwacją (ocena co 2-4 tyg.) do czasu potwierdzenia progresji. W szczególności, przejściowe pogorszenie kontroli choroby występujące podczas czasowego przerwania leczenia może nie być spowodowane progresją. W takich okolicznościach, pacjenci mogą wznowić terapię, jeśli jest to wskazane klinicznie, następnie należy ocenić możliwość utrzymywania kontroli choroby podczas leczenia oraz potwierdzić, czy progresja choroby rzeczywiście wystąpiła.
- Toksyczność leczenia, wymagająca zakończenia leczenia[#]:
 - Toksyczność nie-hematologiczna 3 stopnia (z wyjątkiem alopecji oraz nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3, reagujących na leczenie objawowe)
 - Toksyczność hematologiczna: neutropenia 4 stopnia trwająca >5 dni, trombocytopenia 4 stopnia lub trombocytopenia 3 stopnia z krwawieniem lub trombocytopenia wymagająca przetoczenia KKP, gorączka neutropeniczna ≥3 stopnia (temperatura ≥38,5°C), niedokrwistość 4 stopnia, nie wynikająca z choroby podstawowej
 - Opóźnienie podania kolejnej dawki leku o >7 dni z powodu toksyczności
- U pacjentów, których stan ulega znaczącej zmianie po rozpoczęciu badania, badacz w konsultacji z monitorem medycznym powinien przeprowadzić szczegółową ocenę stanu pacjenta. Jeśli kontynuowanie leczenia AKA wiąże się u nich z ryzykiem, pacjenci powinni zakończyć leczenie.
- Wycofanie zgody pacjenta na leczenie/udział w badaniu
- Cięża
- Decyzja badacza
- Konieczność stosowania niedozwolonego leczenia
- Zakończenie badania przez sponsora

Modyfikacja dawkowania: Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania AKA lub trwałe zakończenie leczenia w razie występowania AEs, w zależności od oceny klinicznej. Pacjenci, u których z powodu AEs (nie wymienionych jako AEs wymagające trwałe-go zakończenia leczenia) leczenie AKA przerwano ≤7 dni, można ponownie włączyć leczenie w stosowanej dawce, po wycofaniu objawów do stanu wyjściowego lub 1 stopnia.

Leczenie dozwolone: Leczenie przeciwwymiotne, standardowe leczenie wspomagające, stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu, zgodnie z wytycznymi ASCO. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zespołu rozpadu guza: przed rozpoczęciem leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz podać allopurynol lub rasbirykazę, zgodnie ze standardami obowiązującymi w ośrodku

Leczenie niedozwolone: Stosowane w leczeniu choroby podstawowej: chemioterapia, immunoterapia, inhibitory kinaz, przeszczepienie szpiku kostnego, leczenie eksperymentalne, radio-terapia; dopuszczano krótkotrwałą radioterapię na ograniczone pole stosowane w leczeniu zmian niezwiązanych z chorobą podstawową, po uzyskaniu zgody monitora medycznego. Inne leczenie dozwolone mogło być dopuszczane po uzyskaniu zgody monitora medycznego. Kortykosteroidy w wysokiej dawce stosowane w leczeniu choroby podstawowej nie były dozwolone.

Leczenie dozwolone z ograniczeniami Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4. W razie konieczności krótkotrwałego stosowania silnego inhibitora CYP3A4, należy czasowo wstrzymać stosowanie AKA. Jeśli pacjent wymaga krótkotrwałego leczenia umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy zmniejszyć stosowaną dawkę AKA. W razie konieczności stosowania silnego induktora CYP3A4, należy zwiększyć dawkę AKA na czas ich jednoczesnego stosowania. Należy unikać stosowania leków lub suplementów zawierających węglany wapnia przez 2 godz. przed oraz ≥2 godz. po przyjęciu AKA. Należy unikać stosowania IPP w trakcie leczenia AKA, decyzja jest podejmowana przez badacza po rozważeniu korzyści i ryzyka. Jeśli stosowanie antagonistów receptora H2 jest wymagane, należy je podawać około 2 godz. po ostatniej dawce AKA.

& większość informacji zaczerpnięto z protokołu badania ACE-CL-001, informacje dotyczą wszystkich kohort ocenianych w badaniu;

[^] Początkowo pacjentów włączano do 2 kohort, w których stosowano odpowiednio AKA p.o. w dawce 200 mg 1 × dz. (n=37) oraz AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. (n=62). Zgodnie z poprawką wprowadzoną do protokołu badania, wszyscy pacjenci przeszli następnie na leczenie

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. Z uwagi na stosunkowo krótki czas leczenia AKA w dawce 200 mg 1 × dz. (mediana 13,7 mies., zakres: 2,5-33,6) przed *cross-over* do dawkowania AKA 100 mg 2 × dz. (mediana 41,5 mies., zakres: 5,6-51,8), wszystkie analizy przeprowadzono w całej populacji 99 pacjentów leczonych ostatecznie AKA w dawce 100 mg 2 × dz.;

z wyjątkiem sytuacji, gdy wymienione toksyczności są jednoznacznie związane z progresją choroby lub wynikają z chorób współistniejących obecnych u pacjenta.

Populacja (protokół)

- Kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18 lat z potwierdzoną diagnozą CLL/SLL, wymagający leczenia CLL zgodnie z wytycznymi *National Cancer Institute* (NCI) lub *International Working Group*, którzy nie wyrażają zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikują się do takiego leczenia z powodu chorób współistniejących (wg oceny badacza)
- Choroba mierzalna definiowana jako ≥ 1 węzeł chłonny ze średnicą ≥ 2 cm mierzoną w najdłuższym wymiarze
- Choroba aktywna wymagająca leczenia wg kryteriów iwCLL 2008, spełniająca ≥ 1 z poniższych kryteriów:
 - Udokumentowana postępująca niewydolność szpiku kostnego manifestująca się rozwojem lub pogorszeniem niedokrwistości (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) i/lub trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 100000/\mu\text{l}$)
 - Masywna (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia
 - Masywne węzły chłonne (tj. ≥ 10 cm w najdłuższej średnicy), postępująca lub objawowa limfadenopatia
 - Postępująca limfocytoza ze wzrostem liczby limfocytów $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy (LDT, z ang. *lymphocyte doubling time*) < 6 miesięcy. LDT obliczono przez ekstrapolację regresją liniową bezwzględnej liczby limfocytów, ALC (*absolute lymphocyte counts*) uzyskanych w 2-tygodniowych odstępach, w okresie obserwacji trwającym od 2 do 3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi $< 30 \times 10^9/\text{l}$ ($30000/\mu\text{l}$) LDT nie powinno być używane jako pojedynczy parametr do określenia wskazania do leczenia. Ponadto czynniki powodujące limfocytozę lub powiększenie węzłów chłonnych inne niż CLL (np. infekcje) powinny zostać wykluczone
 - Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub trombocytopenia słabo reagująca na standardową terapię
 - ≥ 1 z niżej wymienionych objawów udokumentowanych w karcie pacjenta, z potwierdzeniem za pomocą obiektywnych parametrów, tam, gdzie zasadne:
 - Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed skryningiem
 - Gorączka $> 100,5^\circ\text{F}$ lub $38,0^\circ\text{C}$ przez ≥ 2 tyg. przed skryningiem bez oznak zakażenia
 - Nocne poty trwające > 1 miesiąc przed skryningiem bez oznak zakażenia
- Stan sprawności wg ECOG ≤ 2
- Zgoda na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania i przez 2 dni po podaniu ostatniej dawki leku – dla pacjentów aktywnych seksualnie, którzy mogą zajść w ciążę i urodzić dziecko
- Zgoda i zdolność do udziału w badaniach i procedurach określonych w protokole badania, w tym zdolność do połykania kapsułek leku
- Zdolność do zrozumienia celu i zagrożeń związanych z badaniem i wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu

Kryteria
włączeniaKryteria
wykluczenia

- Nowotwór w wywiadzie, z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnomórkowego, raka kółczystokomórkowego lub raka szyjki macicy *in situ*. Pacjenci z nowotworem w wywiadzie, bez objawów od ≥ 2 lat mogą być zakwalifikowani do badania, pod warunkiem wyrażenia zgody przez monitora medycznego
- Zagrożająca życiu choroba, stan lub dysfunkcja narządu, która, w opinii badacza, może stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjenta, zakłócać wchłanianie lub metabolizm leku, lub narazić wyniki badania na niepotrzebne ryzyko

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, w tym niekontrolowane lub objawowe arytmie serca, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem lub dowolna choroba serca 3 lub 4 klasy wg NYHA, lub frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$
- Zespół złego wchłaniania, choroba wpływająca znacząco na funkcjonowanie przewodu pokarmowego lub stan po resekcji żołądka lub jelita cienkiego, objawowy zespół jelita drażliwego, częściowa lub całkowita niedrożność jelit, lub stan po operacji bariatrycznej
- Immunoterapia w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku ocenianego w badaniu
- Dla pacjentów z niedawną chemioterapią lub leczeniem eksperymentalnym, pierwsza dawka leku ocenianego w badaniu powinna być podana po upłygnięciu 5 okresów półtrwania
- Nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy Brutona
- Transformacja Richtera w wywiadzie
- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez chłoniaka
- Toksyczność ≥ 2 stopnia (inna niż alopecja) utrzymująca się po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, w tym radioterapii
- Zakażenie HIV w wywiadzie lub status serologiczny wskazujący na aktywne zakażenie HCV lub zakażenie HBV, lub dowolne, niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe. U pacjentów z obecnością antygenu HBc i brakiem antygenu HBs lub z obecnością przeciwciał anti-HBc, wymagano ujemnego wyniku badania PCR przed włączeniem do badania. Wykluczano pacjentów z obecnością antygenu HBs lub dodatnim wynikiem badania PCR w kierunku DNA HBV oraz z dodatnim wynikiem PCR w kierunku RNA HCV.
- Niekontrolowana niedokrwistość autoimmunologiczna lub małopłytkowość immunologiczna definiowane jako spowodowane procesem autoimmunologicznym, obniżanie się stężenia hemoglobiny lub zmniejszanie liczby płytek krwi, obserwowane w trakcie skryningu lub wymagające stosowania steroidów w wysokich dawkach (>20 mg prednizonu dziennie lub równoważnik) w trakcie badania
- Udar mózgu lub krwawienie wewnątrzczaszkowe w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku
- Pacjenci wymagający leczenia inhibitorami pompy protonowej
- Pacjenci wymagający leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K
- Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku ocenianego w badaniu
- ANC $< 0,75 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, nie dotyczy sytuacji zajęcia szpiku kostnego
- Bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN (dopuszczano pacjentów z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną z bilirubiną całkowitą $\leq 2,5 \times$ GGN, pod warunkiem, że był to jedyny parametr wskazujący na brak kontroli choroby); aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej $> 3,0 \times$ GGN, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to związane z chorobą podstawową
- Stężenie amylazy w surowicy $> 1,5 \times$ GGN lub stężenie lipazy w surowicy $> 1,5 \times$ GGN
- Istotne nieprawidłowości stwierdzone w EKG, w tym blok AV II stopnia typu 2, blok AV III stopnia, bradykardia ≥ 2 stopnia lub wydłużenie QTc ≥ 480 ms
- Stężenie sercowej troponiny I powyżej górnej granicy normy, określonej przez producenta testu
- Cięża lub karmienie piersią
- Skaza krwotoczna w wywiadzie, np. hemofilia lub choroba von Willebranda
- Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym
- Klirens kreatyniny < 39 ml/min, oszacowany z wykorzystaniem wzoru Cockrofta-Gaulta
- Wrzód przewodu pokarmowego stwierdzony w endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem

Charakterystyka populacji [^] (Byrd 2021)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)			Status mutacji genetycznych, n/N (%)					
			0	1	Delecja 17p	Delecja 11q	Kariotyp złożony	Niezmutowany IgHV	Mutacja TP53	Aberracje TP53	

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 99	64 (33-85)	66 (67%)	34 (34%)	65 (66%)	9/91 (10%)	19/91 (21%)	12/66 (18%)	57/92 (62%)	9/65 (14%)	12/68 (18%)
Wyjściowe różnice między grupami										
Nie dotyczy – badanie bez grupy kontrolnej.										
Przebieg chorych (Byrd 2022)¹	Zakwalifikowanie do badania	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia							Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych
			AEs	Progresja choroby	Decyzja badacza	Zgon	Wycofanie zgody przez pacjenta	Ciąża	Inne	
Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 99	99 (100%)	99 (100%)	10 (10%) ²	6 (6%) ³	5 (5%)	2 (2%) ⁴	2 (2%)	1 (1%)	5 (5%)	70 (71%)

1 dane dla najdłuższego okresu obserwacji;

2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia (każde ze zdarzeń odnotowano u 1 pacjenta): stwardnienie zanikowe boczne, naczyniakomięsak, niewydolność serca, krwotok śródmózgowy, krwotok z żołądka, glejak wielopostaciowy, ból klatki piersiowej niespowodowany chorobą serca, rak gruczołu krokowego, sepsa, drobnokomórkowy rak płuca, zakażenie dróg moczowych;

3 w tym u jednego pacjenta wystąpiła transformacja Richtera;

4 odnotowano zgon z powodu niewydolności serca (n=1) oraz z powodu niewydolności wielonarządowej (n=1), oba zgony uznano za niemające związku z leczeniem.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (Byrd 2021)	
ORR (CR+PR+PRL), n (%)	96* (97%)
BOR	
CR	7* (7%)
PR	89* (90%)
PRL	0 (0%)
StD	1 (1%)
Brak danych	2 (2%) [^]
TTR, mediana (zakres) [mies.]	3,7 (2-22)
Czas do CR, mediana (zakres) [mies.]	33 (22-55)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (Byrd 2022)	
ORR (CR+PR+PRL), n (%) (95% CI)	96* (97%) (91; 99)
ORR (CR+PR), n (%) (95% CI)	96* (97%) (91; 99)
BOR, n (%)	
CR	9 (9%)
PR	87 (88%)
PRL	0 (0%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

StD	1 (1%)
PD	0 (0%)
Brak danych	2 (2%) [^]
TTR, mediana (zakres) [mies.]	3,7 (1,7-22,1)

[^] u 2 pacjentów nie było dostępne badanie obrazowe wykonane w trakcie leczenia, pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (*Overall Response Rate*), BOR – najlepsza obiektywna odpowiedź (*Best Objective Response*), CR – odpowiedź całkowita (*Complete Response*), PR – częściowa odpowiedź (*Partial Response*), PRL – częściowa odpowiedź z limfocytozą (*Partial Response with Lymphocytosis*), StD – choroba stabilna (*Stable Disease*), TTR – czas do odpowiedzi na leczenie (*Time to Response*).

Poprawa parametrów hematologicznych

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (Byrd 2021)	
Poprawa w zakresie stężenia hemoglobiny	Odsetek pacjentów z wyjściową niedokrwistością, u których wystąpiła poprawa stężenia hemoglobiny, n/N (%) 37/38 (97%)
	Czas do poprawy stężenia hemoglobiny, mediana [dni] 85 [N=38]
Poprawa w zakresie liczby neutrofilów	Odsetek pacjentów z wyjściową neutropenią, u których wystąpiła poprawa liczby neutrofilów, n/N (%) 10/10 (100%)
	Czas do poprawy, mediana [dni] 9 [N=10]
Poprawa w zakresie liczby płytek krwi	Odsetek pacjentów z wyjściową trombocytopenią, u których wystąpiła poprawa liczby płytek krwi, n/N (%) 27/28 (96%)
	Czas do poprawy, mediana [dni] 22 [N=28]
Poprawa limfocytozy o >50%, n (%)	98/99

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Oceniany punkt końcowy	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (Byrd 2021)	
DOR	mediana [mies.] NO
	48-mies. DOR [^] (95% CI) 97% (90; 99)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (Byrd 2022)	
DOR	mediana [mies.] NO
	66-mies. DOR (95% CI) 89% (80; 94)

DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (*Duration of Response*), NO – nie osiągnięto.

Przeżycie bez progresji (PFS)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)		
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO) [^]
	48-mies. PFS (95% CI)	95,7% (89,1; 98,4) [^]
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (<i>Byrd 2022</i>)		
PFS	Mediana [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	87% (77; 93)

[^] dla daty odcięcia danych 01.08.2019: 3 pacjentów zakończyło leczenie AKA z powodu progresji choroby, czas od rozpoczęcia leczenia AKA do progresji wynosił 25 mies. dla jednego pacjenta z delecją 11q, 32 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV*, kariotypem złożonym i transformacją Richtera, 40 mies. dla jednego pacjenta z delecją 17p, niezmutowanym *IgHV* i mutacją *TP53*.

PFS – przeżycie bez progresji (*Progression-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

Przeżycie bez progresji (PFS), analiza w podgrupach

Podgrupa	Punkt końcowy	Wyniki
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)		
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (39,5, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	81,8% (44,7, 95,1)
Brak delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	98,2% (88,0, 99,7)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	90,9% (50,8, 98,7)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. PFS (95% CI)	98,0% (86,4, 99,7)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (<i>Byrd 2022</i>)		
Delecja 17p	Mediana (95% CI) [mies.]	57 (15,2-77,5)
	72-mies. PFS (95% CI)	50% (15; 78)
Brak delecji 17p	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	90% (80; 96)
Niezmutowany <i>IgHV</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	85% (70; 93)
Zmutowany <i>IgHV</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	91% (75; 97)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (52; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	68% (29; 89)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	72-mies. PFS (95% CI)	90% (76; 96)

PFS – przeżycie bez progresji (*Progression-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Przeżycie bez zdarzenia (EFS)

Oceniany punkt końcowy		Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)		
EFS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO; NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	89,8% (81,9; 94,4)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (<i>Byrd 2022</i>)		
EFS	Mediana (95% CI) [mies.]	bd.
	72-mies. EFS (95% CI)	78% (68; 85)
liczba zdarzeń, n (%)	Zakończenie leczenia z powodu AEs	10 (10%)
	Progresja choroby	9 (9%)
	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego	3 (3%)

EFS – przeżycie bez progresji (*Event-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

Przeżycie bez zdarzenia (EFS), analiza w podgrupach

Podgrupa	Punkt końcowy	Wyniki
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)		
Delecja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (32.1, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	75.0% (40.8, 91.2)
Brak delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	92.8% (81.9, 97.2)
Kariotyp złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (32.1, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	83.3% (48.2, 95.6)
Kariotyp inny niż złożony	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)
	48-mies. EFS (95% CI)	92.1% (80.2, 97.0)

EFS – przeżycie bez progresji (*Event-Free Survival*), NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny.

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie AEs

AEs	Kohorta TN CLL, N = 99
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	5 (6,1%*) ¹
ciężkie (<i>serious</i>) AEs	8 (38%) ²
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (<i>Byrd 2022</i>)	
Zakończenie leczenia z powodu AEs	11 (11,1%*) ³

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

- w tym wtórne pierwotne nowotwory złośliwe (n=4; naczyńniakomięsak, glejak wielopostaciowy, drobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, dla każdego z wymienionych nowotworów: n=1) oraz zakażenia (n=2; sepsa 4 stopnia u jednego pacjenta oraz zakażenie dróg moczowych 3 stopnia u jednego pacjenta);
- najczęstsze ciężkie (*serious*) AEs (występujące u ≥ 2 pacjentów): zapalenie płuc (n=4), sepsa (n=3), grypa (n=2), zapalenie trzustki (n=2), rak gruczołu krokowego (n=2), gorączka (n=2), zapalenie zatok (n=2), zakażenie dróg moczowych (n=2);
- dane dotyczące AEs prowadzących do zakończenia leczenia na potrzeby analizy bezpieczeństwa pochodziły z dokumentacji pacjentów dot. bezpieczeństwa. każde z AEs prowadzących do zakończenia leczenia odnotowano u 1 pacjenta: stwardnienie zanikowe boczne, naczyńniakomięsak, niewydolność serca, krwotok śródmózgowy, krwotok z żołądka, glejak wielopostaciowy, ból klatki piersiowej niespowodowany chorobą serca, rak gruczołu krokowego, sepsa, drobnokomórkowy rak płuca, zakażenie dróg moczowych. dane dot. zakończenia leczenia z powodu AEs dla przepływu pacjentów pochodziły z raportów dot. przyczyn zakończenia leczenia, w tabeli przedstawiających przepływ pacjentów podano, że u 10 pacjentów (10%) przyczyną zakończenia leczenia było występowanie AEs.

Najczęstsze AEs

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	bez względu na stopień nasilenia	3 stopnia nasilenia
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>) ¹		
Świąd	51 (51%)	5 (5%)
Ból głowy	45 (45%)	5 (5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	44 (44%)	1 (1%)
Ból stawów	42 (42%)	1 (1%)
Wzrost masy ciała ²	42 (42%)	0 (0%)
Nudności	31 (31%)	4 (4%)
Łuszczyca	30 (30%)	0 (0%)
Wymioty	22 (22%)	2 (2%)
Wzdęcia	21 (21%)	10 (10%)
Zapalenie zatok przynosowych	21 (21%)	2 (2%)
Opadki	19 (19%)	1 (1%)
Świąd	19 (19%)	1 (1%)
Ból pleców	18 (18%)	0 (0%)
Niedrożność nosa	18 (18%)	0 (0%)
Wybroczyny	18 (18%)	0 (0%)
Wysypka	17 (17%)	0 (0%)
Świąd	16 (16%)	0 (0%)
Wzdęcia	16 (16%)	0 (0%)
Choroba refluksowa przełyku	16 (16%)	0 (0%)
Ból jamy ustnej i gardła	16 (16%)	0 (0%)
Wzrost	15 (15%)	0 (0%)
Wzdęcia	15 (15%)	0 (0%)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (<i>Byrd 2022</i>)		

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Ból stawów	5 (56%)	2 (2%) ³
Świąd	3 (54%)	3 (6%) ³
Łuszczenie	0 (51%)	0 (0%) ³
Zakażenia górnych dróg oddechowych	9 (49%)	1 (1%) ³
Ból głowy	8 (48%)	3 (5%) ³
Mudności	4 (34%)	1 (4%) ³
Łaszel	2 (32%)	0 (0%) ³
Nadciśnienie tętnicze	8 (28%)	2 (12%) ³
Zapalenie płuc	6 (16%)	3 (8%) ³
Neutropenia	3 (8%)	3 (8%) ³
Omódlenia	7 (7%)	3 (6%) ³

- 1 w publikacji *Byrd 2021* (data odcięcia danych: 01.08.2019) podano, że nie odnotowano żadnych AEs 4 lub 5 stopnia;
- 2 wyjściowo mediana masy ciała wynosiła 82,7 kg (n=98, zakres: 45,9-154,5), po 48 cyklach leczenia była równa 87,6 kg (n=85, zakres: 45,9-148,7);
- 3 opisane jako AEs ≥ 3 stopnia nasilenia.

Istotne klinicznie AEs

Zdarzenie niepożądane	Kohorta TN CLL, N = 99, n (%)	
	bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia nasilenia
Mediana okresu obserwacji: 53 mies. (<i>Byrd 2021</i>)		
Zdarzenia kardiologiczne	0 (20%) ¹	1 (4%)
Migotanie przedsionków	3 (5%) ²	2 (2%)
Tachyarytmie komorowe	0 (0%)	0 (0%)
Niedokrwistość	3 (8%)	2 (2%)
Leukopenia	3 (9%)	3 (9%)
Neutropenia	3 (9%)	3 (9%)
Leukopenia inna niż neutropenia	1 (1%)	1 (1%)
Trombocytopenia	3 (3%)	1 (1%)
Świąd	5 (66%) ³	3 (3%) ⁵
Ważny krwotok (<i>major bleeding</i>)	1 (4%) ⁴	3 (3%) ⁴
Hepatotoksyczność	1 (4%)	2 (2%)
Nadciśnienie tętnicze	2 (22%) ⁵	1 (11%)
Zakażenia ⁶	3 (84%)	5 (15%)
Pródkmiąższowa choroba/zapalenie płuc	1 (1%)	0 (0%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy	6 (26%)	3 (5%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	1 (11%)	5 (5%)

ACE-CL-001 (Byrd 2021, doniesienie konferencyjne Byrd 2022, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

Współ rozpadu guza	0 (0%)	0 (0%)
Mediana okresu obserwacji: 73,7 mies. (Byrd 2022)		
Zakażenia	36 (87%)	19 (19%)
Krwawienia	73 (74%)	7 (7%)
Poważny krwotok (<i>major bleeding</i>)	3 (8%)	7 (7%)
Nadciśnienie tętnicze	19 (29%)	13 (13%)
Wtórny pierwotny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	14 (14%)	5 (5%)
Migotanie przedsionków	5 (6%)	3 (3%)
<p>1 inne zdarzenia kardiologiczne występujące u >1 pacjenta: tachykardia (n=8, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), tachykardia zatokowa (n=3, wszystkie zdarzenia 1 stopnia), kołatania serca (n=3, w tym u 2 chorych 1 stopnia i u 1 chorego 2 stopnia), dusznica bolesna (n=2, 2 stopnia);</p> <p>2 przypadki AF odnotowano u pacjentów w wieku 68-79 lat, u 5 chorych odnotowano łącznie 8 zdarzeń migotania przedsionków (5 zdarzeń 2 stopnia oraz 3 zdarzenia 3 stopnia), u wszystkich pacjentów w wywiadzie występowało nadciśnienie, AF wystąpiło <i>de novo</i> w trakcie badania, chorzy otrzymali leczenie przywracające rytm zatokowy lub kontrolujące rytm komór (amiodaron, metoprolol), 2 chorych otrzymało także leczenie przeciwkrzepliwie (rywaroksaban lub enoksaparyna), jeden z pacjentów zmarł z powodu niewydolności serca, u 1 pacjenta z AF 3 stopnia 6 dni po epizodzie migotania przedsionków wystąpił zawał mięśnia sercowego, po 2 pacjent przeszedł pomostowanie aortalno-wieńcowe, u tego chorego wstrzymano AKA na 56 dni; u żadnego pacjenta nie zakończono leczenia z powodu AF; częstość występowania AF wynosiła 2,0 na 100 osobolat;</p> <p>3 najczęstsze krwawienia (występujące u ≥15% pacjentów, bez względu na stopień nasilenia): stłuczenia (42%), wybroczyny (18%), podbiegnięcia krwawe (16%), krwawienia 3 stopnia odnotowano u 3 chorych, w tym: krwimocz (n=1), pourazowy krwotok wewnątrzczaszkowy (n=1), krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (n=1), 2 pacjentów wymagało czasowego wstrzymania leczenia: jeden pacjent z powodu stłuczenia 2 stopnia oraz wybroczyn mosznowych 2 stopnia (5 dni), jeden pacjent z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego stopnia 3 (13 dni), żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu krwawień;</p> <p>4 w tym u 1 pacjenta AEs 1 stopnia: krwotok do siatkówki oraz u 3 pacjentów AEs 3 stopnia: krwimocz, pourazowy krwotok wewnątrzczaszkowy, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego;</p> <p>5 wśród 22 pacjentów, u których odnotowano nadciśnienie tętnicze, u 10 chorych występowała przed rozpoczęciem badania; u większości pacjentów występowało nadciśnienie niskiego stopnia, u 14 z 22 pacjentów z nadciśnieniem nie stosowano leczenia hipotensyjnego w trakcie badania, podczas badania u 4 pacjentów rozpoczęto leczenie blokerami kanałów wapniowych (amlodypina, werapamil), u 3 pacjentów – beta-blokerami (metoprolol), u 3 pacjentów – antagonistami receptora angiotensyny (irbesartan, telmisartan, losartan), u 2 pacjentów – leczenie skojarzone inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk oszczędzający potas, mediana czasu do rozpoznania nadciśnienia była równa 169 dni (zakres: 3-1681), żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu nadciśnienia;</p> <p>6 najczęstsze zakażenia (bez względu na stopień nasilenia, ≥15%): zakażenia górnych dróg oddechowych (44%), zapalenie zatok przynosowych (21%), zakażenia 3 lub 4 stopnia odnotowano u 15 pacjentów (15%) (ci pacjenci wymagali czasowego wstrzymania stosowania AKA), wśród pacjentów z zakażeniami drobnoustrojami oportunistycznymi: zakażenie grzybicze 2. stopnia, kokcydiodomykoza 2. stopnia, zakażenie VZV 2. stopnia – z wymienionych zdarzeń każde wystąpiło u 1 pacjenta, dodatkowo u 1 pacjenta odnotowano grzybicze zakażenie krocza 3. stopnia oraz zakażenie VZV 3. stopnia; czasowe wstrzymanie leczenia AKA było wymagane u 10 pacjentów z powodu zakażeń 2 stopnia; 2 pacjentów zakończyło leczenie AKA z powodu zakażenia dróg moczowych 3 stopnia oraz sepsy 4 stopnia;</p> <p>7 autorzy doniesienia konferencyjnego Byrd 2022 przedstawili częstość występowania wybranych klinicznie istotnych AEs.</p>		

Uwagi

- W ramach badania ACE-CLL-001 pacjentów z CLL włączano do następujących kohort pacjentów z oporną/nawrotową CLL, kohorta pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, kohorta pacjentów z nietolerancją ibrutynibu, kohorta pacjentów z zespołem Richtera lub białaczką prolimfocytową oraz kohorta pacjentów nietolerujących ibrutynibu, z chorobą oporną lub nawrotową. Kryteria włączenia do niniejszej analizy, mającej na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL, spełniła wyłącznie kohorta pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową i w niniejszej tabeli opisywano wyłącznie tę kohortę (opisywaną jako „kohorta TN CLL”).
- Jakość badania oceniono na 7/8 punktów w skali NICE (jednego punktu nie przyznano z uwagi na brak określenia czy rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny).
- 99 wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL włączono do dwóch kohort leczonych AKA odpowiednio w dawce 200 mg p.o. 1 x dziennie oraz 100 mg p.o. 2 x dziennie. Następnie wprowadzono poprawkę do protokołu, zgodnie z którą wszyscy pacjenci mieli otrzymywać AKA w dawce 100 mg 2 x dziennie. Wśród 37 pacjentów stosujących

ACE-CL-001 (*Byrd 2021*, doniesienie konferencyjne *Byrd 2022*, protokół, NCT02029443, Eudra-CT: 2014-000440-15)

początkowo AKA 200 mg 1 x dziennie, mediana czasu leczenia była równa 13,7 mes. (zakres: 2,5-33,6 mies.) przed przejściem do leczenia AKA w dawce 100 mg 1 x dziennie (mediana 41,5 mies., zakres: 5,6-51,8 mies.). z uwagi na krótki czas leczenia AKA w dawce 200 mg 1 x dziennie w porównaniu do późniejszego stosowania AKA 100 mg 2 x dziennie, wszystkie analizy przeprowadzono w całej kohorcie chorych leczonych AKA w pierwszej linii.

- Źródła danych: publikacja *Byrd 2021* (publikacja główna zawierająca informacje na temat metodyki badania oraz wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji 53 mies.), doniesienie konferencyjne *Byrd 2022* (wyniki analizy końcowej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji 73,7 mies.), protokół badania (szczegółowe informacje na temat metodyki badania).

20.11.3 Jacobs 2024

Tabela 145. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Jacobs 2024*.

Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Ocena jakości	NICE: 5/8 Klasyfikacja AOTMiT IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA) Sponsor Janssen Scientific Affairs, LLC
Okres obserwacji	Pacjentów obserwowano od daty rozpoczęcia leczenia (tożsamej z datą rejestracji AKA [21.11.2019] lub późniejszej) do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, zgonu, ucięcia obserwacji lub daty zakończenia zbierania danych (30.04.2022). Mediana okresu obserwacji: 11,9 mies. (zakres: 1,0-29,3), średnia: 12,5 mies. [^]
[^] dane dla kohorty pacjentów leczonych AKA.	
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.
Analiza statystyczna	Charakterystyki pacjentów (wyjściowo oraz w trakcie obserwacji) przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe oraz mediany dla zmiennych ciągłych oraz częstości i odsetki dla zmiennych kategoryalnych. Oceniany punkt końcowy (czas do kolejnego leczenia, TTNT) przedstawiono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia (TTNT, z ang. <i>Time To Next Treatment</i>) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub dołączenia kolejnego leku do AKA[^]
[^] jako wystąpienie punktu końcowego (tj. rozpoczęcie kolejnego leczenia) nie traktowano przejścia z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib) ani dołączenia wenetoklaksu lub przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (obinutuzumab, rytuk-symab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA;	

Interwencja i komparatory

Akalabrutynib (AKA) w monoterapii stosowany 2 razy dziennie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA¹

Ibrutynib (IBR) w monoterapii stosowany 1 raz dziennie²

- 1 zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie FDA od listopada 2019 roku akalabrutynib w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
- 2 nie ekstrahowano danych dla kohorty leczonej ibrutynibem.

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Jacobs 2024

Populacja

Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Acentrus w okresie od 21.11.2018 do 30.04.2022, którzy spełnili następujące kryteria:

Kryteria włączenia

- ≥ 2 -krotnie potwierdzone rozpoznanie CLL/SLL w odstępie ≥ 30 dni, w tym ≥ 1 rozpoznanie powinno być postawione przed rozpoczęciem leczenia;
- ≥ 1 udokumentowane zamówienie, dostarczenie lub zużycie akalabrutynibu lub ibrutynibu
- Dostępność danych z okresu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia[^]
- Dostępność danych z ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia[#]
- Rozpoczęcie stosowania akalabrutynibu lub ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL po dacie 21.11.2019
- Wiek ≥ 18 (w momencie rozpoczęcia leczenia).

[^] miało to pozwolić na potwierdzenie braku leczenia przeciwnowotworowego w ciągu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia akalabrutynibem, dzięki temu zmniejszono prawdopodobieństwo włączenia do badania pacjentów pozostających w remisji po wcześniejszym leczeniu; udokumentowany ≥ 12 -miesięczny okres *washout* (bez leczenia) traktowano jako potwierdzenie stosowania akalabrutynibu/ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w tym czasie rejestrowano charakterystyki wyjściowe chorych.

[#] wymagano, aby w ciągu 28 dni po rozpoczęciu leczenia AKA pacjenci nie stosowali innego leczenia przeciwnowotworowego. Miało to pozwolić na otrzymanie przez pacjenta jednego całego, 28-dniowego cyklu leczenia akalabrutynibu lub ibrutynibu.

Kryteria wykluczenia

- ≥ 1 -krotne rozpoznanie schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia)
- ≥ 2 -krotne rozpoznanie innego nowotworu układu krwiotwórczego w odstępie ≥ 30 dni w okresie od 24 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed diagnozą CLL/SLL

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Wynik Quan-CCI, średnia (SD)	Przewlekła choroba płuc, n (%)	Przewlekła choroba naczyniowa, n (%)	Nadciśnienie tętnicze, n (%)	Migotanie przedsionków, n (%)	Choroba przerzutowa, n (%)
Kohorta AKA, N = 373	72,4 (9,8)	143 (38,3%)	3,0 (1,7)	32 (8,6%)	15 (4,0%)	120 (32,2%)	37 (9,9%)	17 (4,6%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

Przepływ chorych	pacjenci zidentyfikowani w bazie Acentrus z ≥ 2 -krotnym rozpoznaniem CLL/SLL (ICD-10 CM: c91.1, C83.0) (rozpoznanie postawione w odstępie ≥ 30 dni)	3712
	≥ 1 zamówienie leku, zrealizowanie recepty lub podanie ≥ 1 dawki leku (AKA lub IBR)	3712 (100,0%)
	dostępność danych z ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AKA/IBR	3543 (95,4%)
	≥ 1 -krotne rozpoznanie CLL/SLL przed rozpoczęciem leczenia	2906 (82,0%)
	dostępność danych z ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia	2861 (98,5%)
	wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia	2849 (99,6%)
	wykluczenie z powodu ≥ 1 -krotnego rozpoznania schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia)	15 (0,5%)
	wykluczenie z powodu ≥ 2 -krotnego rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (z wyłączeniem kodu dla CLL/SLL oraz niespecyficznych nowotworów), rozpoznania postawione w odstępie ≥ 30 dni w okresie od 24 mies. przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed pierwszorazowym rozpoznaniem CLL/SLL	10 (0,4%)

Jacobs 2024

pacjenci spełniający wymienione powyżej kryteria selekcji kryteria włączenia	2824 (99,1%)
pacjenci, którzy stosowali IBR lub AKA w dowolnej linii leczenia (obie kohorty nie wykluczają się wzajemnie)	IBR: 2255 (79,9%) ¹ AKA: 765 (27,1%)
rozpoczęcie stosowania IBR lub AKA w pierwszej linii leczenia w wymaganym okresie czasu	AKA: 373 (48,8%) ¹ IBR: 710 (31,5%) ^{1,2}

1 pacjentów leczonych IBR nie opisywano w niniejszym raporcie;

2 wymagano rozpoczęcia leczenia AKA lub IBR w momencie rejestracji AKA w leczeniu CLL (21.11.2019) lub później.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia

Oceniany punkt końcowy		Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 373
liczba pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną linię leczenia, n (%)		28 (7,5%)
TTNT	średnia (SD) [mes.]	6,2 (4,6) [N=28]
	mediana [mes.]	4,6 [N=28]
	3-mies. TTNT	97,1% [N=308 ³]
	6-mies. TTNT	95,0% [N=245 ³]
	9-mies. TTNT	93,3% [N=204 ³]
	12-mies. TTNT	91,2% [N=158 ³]
	15-mies. TTNT	88,3% [N=107 ³]
	18-mies. TTNT	88,3% [N=86 ³]
	21-mies. TTNT	88,3% [N=52 ³]
	24-mies. TTNT	88,3% [N=27 ³]
TTNT, z podziałem na leki stosowane w kolejnej linii leczenia		
Wenetoklaks	liczba zdarzeń, n (%)	14 (50,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	4,8 (4,4)
	TTNT, mediana [mies.]	2,8
Obinutuzumab	liczba zdarzeń, n (%)	3 (10,7%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	4,6 (3,9)
	TTNT, mediana [mies.]	3,4
Rytuksymab	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	-
	TTNT, mediana [mies.]	-
Chlorambucyl	liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	1,0
	TTNT, mediana [mies.]	1,0

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Jacobs 2024

Lenalidomid	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	-
	TTNT, mediana [mies.]	-
Bendamustyna + rytuksymab	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	-
	TTNT, mediana [mies.]	-
Wenetoklaks + obinutuzumab	liczba zdarzeń, n (%)	3 (10,7%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	8,7 (3,6)
	TTNT, mediana [mies.]	8,9
Wenetoklaks + idelalizib	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	-
	TTNT, mediana [mies.]	-
Wenetoklaks + chlorambucyl + rytuksymab	liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	3,3
	TTNT, mediana [mies.]	3,3
BTKi + wenetoklaks	liczba zdarzeń, n (%)	5 (17,9%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	9,5 (3,3)
	TTNT, mediana [mies.]	8,6
BTKi + obinutuzumab	liczba zdarzeń, n (%)	1 (3,6%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	14,5
	TTNT, mediana [mies.]	14,5
BTKi + lenalidomid	liczba zdarzeń, n (%)	0 (0,0%)
	TTNT, średnia (SD) [mies.]	-
	TTNT, mediana [mies.]	-

1 dla okresu obserwacji: średnia: 12,5 mies., mediana: 11,9 mies. (zakres: 1,0-29,1).

2 ucięto obserwacji 16 chorych (4,3%) z powodu dołączenia przeciwciała anty-CD20 do AKA w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia oraz 8 chorych (2,1%) z powodu dołączenia wenetoklaksu w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia;

3 liczba narażonych pacjentów w danym punkcie czasowym, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Uwagi

- Głównym celem badania była ocena czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT) u pacjentów otrzymujących akalabrutynib lub ibrutynib w pierwszej linii leczenia CLL. Ibrutynib nie stanowił właściwego komparatora w niniejszej analizie, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla kohorty pacjentów leczonych ibrutynibem ani informacji i wyników przeprowadzonego porównania AKA vs IBR.
- Jakość badania oceniono wg klasyfikacji NICE na 5 punktów (z 8 możliwych); punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania, brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników analiz przeprowadzonych w warstwach.
- Badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentek (zidentyfikowanych w bazie Acentrus) leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA od 2019 do 2022 roku, w związku z czym akalabrutynib powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi. Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, od

Jacobs 2024

listopada 2019 r. AKA w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

20.11.4Lu 2023

Tabela 146. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lu 2023.

Lu 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia		
Ocena jakości	NICE: 5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Janssen Scientific Affairs, LLC
Okres obserwacji	Pacjentów obserwowano od rozpoczęcia leczenia (wymagano, aby leczenie rozpoczęto w okresie od 01.01.2018 do 30.11.2020) do rozpoczęcia leczenia drugiej linii, zgonu, ucięcia obserwacji lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu (30.11.2020). Okres obserwacji: mediana 22,2 mies., średnia: 23,8 mies. [^]		
[^] dane dla kohorty pacjentów leczonych AKA.			
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.		
Analiza statystyczna	Charakterystyki pacjentów (wyjściowo oraz w trakcie obserwacji) przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe oraz mediany dla zmiennych ciągłych oraz częstości i odsetki dla zmiennych kategoryalnych.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ Odsetek dni z dostępem do leku, PDC (z ang. <i>Proportion of Days Covered</i>) definiowany jako liczba niezachodzących dni objętych dostępem do leku w stosunku do całkowitej liczby dni w analizowanym okresie[^] ○ Wskaźnik posiadanych leków, MPR (z ang. <i>Medication Possession Ratio</i>) definiowany jako całkowita liczba dni, na które pacjent był zaopatrzony w leki podzielona przez liczbę dni w analizowanym okresie[^] (Jako górną granicę dla MPR przyjęto 100%, aby uwzględnić możliwość gromadzenia leków przez pacjenta.) 		
[^] obserwację pod kątem wystąpienia punktu końcowego prowadzono od momentu rozpoczęcia terapii AKA do czasu rozpoczęcia leczenia drugiej linii, zgonu pacjenta lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu (30 listopada 2022). Dodatkowo ucinano obserwację chorych, którzy przeszli z akalabrutynibu na alternatywny lek z grupy BTKi (ibrutynib) lub dołączyli wenetoklaks lub przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab) do monoterapii akalabrutynibem, w ciągu 180 dni od rozpoczęcia leczenia AKA.			
Interwencja i komparatory			
Akalabrutynib (AKA) w monoterapii stosowany 2 razy dziennie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA ¹			
Ibrutynib (IBR) w monoterapii stosowany 1 raz dziennie ²			
1 zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie FDA od listopada 2019 roku akalabrutynib w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.			
2 nie ekstrahowano danych dla kohorty leczonej ibrutynibem.			
Populacja			

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Lu 2023

Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Acentrus w okresie od 01.01.2017 do 30.11.2020, którzy spełnili następujące kryteria:

Kryteria włączenia

- ≥ 2 -krotnie potwierdzone rozpoznanie CLL/SLL w odstępie ≥ 30 dni, w tym ≥ 1 rozpoznanie powinno być postawione przed rozpoczęciem leczenia;
- ≥ 1 udokumentowane zamówienie, dostarczenie lub zużycie akalabrutynibu lub ibrutynibu
- Dostępność danych z okresu ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia[^]
- Dostępność danych z okresu ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia[#]
- Rozpoczęcie stosowania akalabrutynibu lub ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL w okresie od 01.01.2018 do 30.11.2020
- Wiek ≥ 18 (w momencie rozpoczęcia leczenia).

[^] miało to pozwolić na potwierdzenie braku leczenia przeciwnowotworowego w ciągu z ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia akalabrutynibem, dzięki temu zmniejszono prawdopodobieństwo włączenia do badania pacjentów pozostających w remisji po wcześniejszym leczeniu; udokumentowany ≥ 12 -miesięczny okres *washout* (bez leczenia) traktowano jako potwierdzenie stosowania akalabrutynibu/ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo, w tym czasie rejestrowano charakterystyki wyjściowe chorych.

[#] wymagano, aby w ciągu 28 dni po rozpoczęciu leczenia AKA pacjenci nie stosowali innego leczenia przeciwnowotworowego. Miało to pozwolić na otrzymanie przez pacjenta jednego całego, 28-dniowego cyklu leczenia akalabrutynibu lub ibrutynibu.

Kryteria wykluczenia

- ≥ 1 -krotne rozpoznanie schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia)
- ≥ 2 -krotne rozpoznanie innego nowotworu układu krwiotwórczego w odstępie ≥ 30 dni w okresie od 24 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed diagnozą CLL/SLL

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Wynik Quan-CCI, średnia (SD)	Przewlekła choroba płuc, n (%)	Przewlekła choroba naczyniowa, n (%)	Nadciśnienie tętnicze, n (%)	Migotanie przedsionków, n (%)	Choroba przerzutowa, n (%)
Kohorta AKA, N = 140	72,1 (9,4)	60 (42,9%)	3,0 (1,7)	20 (14,5%)	7 (5,1%)	41 (29,3%)	17 (12,1%)	4 (2,9%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

Przebieg chorych	pacjenci zidentyfikowani w bazie Acentrus z ≥ 2 -krotnym rozpoznaniem CLL/SLL (ICD-10 CM: c91.1, C83.0) (rozpoznanie postawione w odstępie ≥ 30 dni)	3712
	≥ 1 zamówienie leku, zrealizowanie recepty lub podanie ≥ 1 dawki leku (AKA lub IBR)	3712 (100,0%)
	dostępność danych z ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AKA/IBR	3543 (95,4%)
	≥ 1 -krotne rozpoznanie CLL/SLL przed rozpoczęciem leczenia	2906 (82,0%)
	dostępność danych z ≥ 28 dni po rozpoczęciu leczenia	2861 (98,5%)
	wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia	2849 (99,6%)
	wykluczenie z powodu ≥ 1 -krotnego rozpoznania schyłkowej niewydolności nerek (przed rozpoczęciem leczenia)	15 (0,5%)
	wykluczenie z powodu ≥ 2 -krotnego rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (z wyłączeniem kodu dla CLL/SLL oraz niespecyficznych nowotworów), rozpoznania postawione w odstępie ≥ 30 dni w okresie od 24 mies. przed rozpoczęciem leczenia do 6 miesięcy przed pierwszorazowym rozpoznaniem CLL/SLL	10 (0,4%)
	pacjenci spełniający wymienione powyżej kryteria selekcji kryteria włączenia	2824 (99,1%)

Lu 2023

pacjenci, którzy stosowali IBR lub AKA w dowolnej linii leczenia (obie kohorty nie wykluczają się wzajemnie)	IBR: 2255 (79,9%) ¹ AKA: 765 (27,1%)
rozpoczęcie stosowania IBR lub AKA w pierwszej linii leczenia w wymaganym okresie czasu	AKA: 140 (18,3%) ² IBR: 1374 (60,9%) ^{1,2}

- 1 pacjentów leczonych IBR nie opisywano w niniejszym raporcie;
2 wymagano rozpoczęcia leczenia AKA lub IBR od 01.01.2018 do 30.11.2020;

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (*adherence*)

Punkt końcowy	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140		
	N	Średnia (SD)	Mediana
Czas leczenia [mies.]		20,7 (10,1)	21,1
PDC	140	0,62 (0,36)	0,66
MPR		0,65 (0,37)	0,78
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 3 miesiące¹			
PDC	139	0,87 (0,26)	1,00
MPR		0,87 (0,26)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 6 miesięcy²			
PDC	121	0,77 (0,32)	1,00
MPR		0,78 (0,32)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 9 miesięcy³			
PDC	118	0,73 (0,35)	0,94
MPR		0,75 (0,35)	1,00
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥ 12 miesięcy⁴			
PDC	111	0,70 (0,36)	0,89
MPR		0,73 (0,36)	0,99

- 1 analiza obejmująca pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;
2 analiza obejmująca pierwsze 6 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;
3 analiza obejmująca pierwsze 9 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;
4 analiza obejmująca pierwsze 12 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres.

Odsetki pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych

Punkt końcowy	Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 140	
	N	n (%)
PDC		
PDC $\geq 50\%$		89 (63,6%)
PDC $\geq 60\%$	140	73 (52,1%)
PDC $\geq 70\%$		65 (46,4%)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

<i>Lu 2023</i>		
PDC ≥80%		58 (41,4%)
PDC ≥90%		54 (38,6%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥3 miesiące¹		
PDC ≥50%		106 (82,2%)
PDC ≥60%		106 (82,2%)
PDC ≥70%	139	102 (79,1%)
PDC ≥80%		102 (79,1%)
PDC ≥90%		101 (78,3%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥6 miesięcy²		
PDC ≥50%		98 (81,0%)
PDC ≥60%		91 (75,2%)
PDC ≥70%	121	78 (64,5%)
PDC ≥80%		77 (63,6%)
PDC ≥90%		75 (62,0%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥9 miesięcy³		
PDC ≥50%		82 (69,5%)
PDC ≥60%		81 (68,6%)
PDC ≥70%	118	78 (66,1%)
PDC ≥80%		70 (59,3%)
PDC ≥90%		62 (52,5%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥12 miesięcy⁴		
PDC ≥50%		78 (70,3%)
PDC ≥60%		74 (66,7%)
PDC ≥70%	111	71 (64,0%)
PDC ≥80%		68 (61,3%)
PDC ≥90%		55 (49,5%)
MPR		
MPR ≥50%		92 (65,7%)
MPR ≥60%		83 (59,3%)
MPR ≥70%	140	73 (52,1%)
MPR ≥80%		66 (47,1%)
MPR ≥90%		60 (42,9%)
Pacjenci stosujący leczenie przez ≥3 miesiące¹		
MPR ≥50%	139	106 (82,2%)

Lu 2023

MPR \geq 60%		106 (82,2%)
MPR \geq 70%		102 (79,1%)
MPR \geq 80%		102 (79,1%)
MPR \geq 90%		101 (78,3%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq6 miesięcy²		
MPR \geq 50%		98 (81,0%)
MPR \geq 60%		92 (76,0%)
MPR \geq 70%	121	82 (67,8%)
MPR \geq 80%		81 (66,9%)
MPR \geq 90%		76 (62,8%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq9 miesięcy³		
MPR \geq 50%		85 (72,0%)
MPR \geq 60%		83 (70,3%)
MPR \geq 70%	118	81 (68,6%)
MPR \geq 80%		76 (64,4%)
MPR \geq 90%		69 (58,5%)
Pacjenci stosujący leczenie przez \geq12 miesięcy⁴		
MPR \geq 50%		80 (72,1%)
MPR \geq 60%		77 (69,4%)
MPR \geq 70%	111	73 (65,8%)
MPR \geq 80%		72 (64,9%)
MPR \geq 90%		67 (60,4%)

1 analiza obejmująca pierwsze 3 miesiące leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

2 analiza obejmująca pierwsze 6 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

3 analiza obejmująca pierwsze 9 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres;

4 analiza obejmująca pierwsze 12 miesięcy leczenia wśród pacjentów stosujących leczenie przez cały ten okres.

Uwagi

- Głównym celem badania była ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence*) przez pacjentów stosujących akalabrutynib lub ibrutynib w pierwszej linii leczenia CLL. Ibrutynib nie stanowił właściwego komparatora w niniejszej analizie, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla kohorty pacjentów leczonych ibrutynibem ani informacji i wyników przeprowadzonego porównania AKA vs IBR.
- Jakość badania oceniono wg klasyfikacji NICE na 5 punktów (z 8 możliwych); punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania, brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz brak przedstawienia wyników analiz przeprowadzonych w warstwach.2020.
- Badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentek (zidentyfikowanych w bazie Acentrus w okresie od 01.01.2017 do 30.11.2020) leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA, w związku z czym akalabrutynib powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi. Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, od listopada 2019 r. AKA w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12

Lu 2023

godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

20.11.5 Roeker 2023

Tabela 147. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Roeker 2023*.

Roeker 2023	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Ocena jakości	NICE: 6/8 Klasyfikacja AOTMiT IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA) Sponsor AstraZeneca
Okres obserwacji	Okres obserwacji: mediana: 6,6 mies., średnia: 6,8 mies., zakres: 0,2-17,5 ^ 9 dane dla podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii leczenia, istotnej dla niniejszej analizy, N = 67.
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono oszacowania wielkości próby.
Analiza statystyczna	Oceniane punkty końcowe (TTD, TTNTD) analizowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do zakończenia leczenia, TTD (<i>time to treatment discontinuation</i>) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia AKA do jego zakończenia (jako potwierdzenie zakończenia leczenia przyjmowano rozpoczęcie kolejnej linii terapii (udokumentowane w ustrukturyzowanej dokumentacji) lub długi (tj. >120-dniowy) okres aktywności klinicznej³ następujący po przyjęciu ostatniej dawki AKA, w którym nie odnotowano stosowania ocenianego leczenia (pozwalało to na po-twierdzenie dalszej obserwacji pacjentów, przy braku przyjmowania kolejnych dawek leku oraz bez zgonu pacjenta.) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu (TTNTD, <i>time to next therapy or death</i>) definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do rozpoczęcia kolejnej linii terapii lub zgonu
Interwencja i komparatory	
Akalabrutynib (AKA) w monoterapii stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA ¹	
Ibrutynib (IBR) w monoterapii ²	
<p>1 zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie FDA od listopada 2019 roku akalabrutynib w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>2 nie ekstrahowano danych dla kohorty leczonej ibrutynibem.</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<p>Do badania włączano pacjentów zidentyfikowanych w bazie danych Flatiron, spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z rozpoznaniem CLL/SLL[^] Rozpoczęcie terapii akalabrutynibem lub ibrutynibem stosowanym w dowolnej linii leczenia CLL w okresie od 01.01.2018 do 28.02.2021 (data odciążenia danych)

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Roeker 2023

- ≥ 2 zdarzenia odnotowane w bazie Flatiron, przypadające na okres trwania badania, tj. od 6 mies. przed rozpoczęciem leczenia do czasu zakończenia obserwacji pacjenta (zakończenie aktywności klinicznej[#], zgon lub zakończenie okresu zbierania danych w badaniu [28.02.2021])

[^] diagnoza CLL/SLL potwierdzona przez lekarza, udokumentowana odpowiednim rozpoznaniem wg ICD-10 odnotowanym w dokumentacji pacjenta, lub dowody na zastosowanie leczenia CLL/SLL odnalezione w nieustrukturyzowanych dokumentach;

[#] aktywność kliniczna obejmowała następujące zdarzenia: wizyta w ośrodku medycznym, rozpoczęcie dowolnej linii leczenia, wykonanie badań laboratoryjnych, przeprowadzenie oceny stanu sprawności wg ECOG, diagnoza choroby współistniejącej.

Kryteria wykluczenia

- Udział w innym badaniu klinicznym
- Stosowanie leczenia eksperymentalnego podczas badania
- Jednoczesne stosowanie innego leczenia podczas badania[^]

[^] z wyjątkiem: przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab, okrelizumab), antagonistów BCL2 (wenetoklaks), inhibitorów PI3K (duwelizib, idelalizib, kopanlizib, apelizib).

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR)	Płeć żeńska, n (%)	Linia leczenia AKA, n (%)			Quan-CCI, mediana (IQR)	Migotanie przedsionków, n (%)	Nadciśnienie, n (%)
			1 linia	2 linia	≥ 3 linia			
Kohorta pacjentów leczonych AKA, N = 353 [^]	73,0 (66,0-79,0)	136 (38,5%)	67 (19,0%)	140 (39,7%)	146 (41,4%)	0,0 (0,0-0,0)	12 (3,4%)	23 (6,5%)

[^] dane dla całej kohorty pacjentek leczonych AKA (w dowolnej linii leczenia, N = 353). Podgrupa chorych stosujących AKA w pierwszej linii leczenia, istotna dla niniejszej analizy, stanowiła stosunkowo niewielką część ocenianej kohorty (18,0%, N = 67), nie podano danych wyłącznie dla podgrupy istotnej dla niniejszej analizy, w związku z czym w odpowiednim rozdziale nie przedstawiono informacji dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do niniejszego badania.

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

pacjenci zidentyfikowani w bazie Flatiron z rozpoznaniem CLL/SLL potwierdzonym przez lekarza, z odpowiednim kodem ICD-10 odnotowanym w dokumentacji, lub dowody na leczenie stosowanie w terapii CLL/SLL (data odcięcia: 28.02.2021)	12886
rozpoczęcie terapii AKA lub IBR jako dowolnej linii leczenia CLL (po 01.01.2018)	2613 (20,3%)
≥ 2 kontakty z ochroną zdrowia w dwa różne dni, w okresie trwania badania	2613 (100%)
Przeptyw chorych wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia	2613 (100%)
pacjenci nie biorący udziału w innych badaniach klinicznych oraz nieotrzymujący leczenia eksperymentalnego w trakcie badania	2571 (98,4%)
pacjenci nieotrzymujący jednoczesnego leczenia przeciwnowotworowego, stosowanego w leczeniu innego nowotworu, w trakcie badania ¹	2509 (97,6%)
pacjenci, którzy spełniali wszystkie przyjęte kryteria selekcji	AKA: 353 ² IBR: 2249 ³

1 z wyjątkiem: przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab, okrelizumab), antagonistów BCL2 (wenetoklaks), inhibitorów PI3K (duwelizib, idelalizib, kopanlizib, apelizib);

2 w tym włączono 67 pacjentów, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia oraz 286 pacjentów, stosujących AKA w ≥ 2 linii;

3 w tym włączono 1211 pacjentów, którzy stosowali IBR w pierwszej linii leczenia oraz 1038 pacjentów, stosujących IBR w ≥ 2 linii.

Wyniki

Analiza skuteczności

Calquence® (akalabrutynib)

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Roeker 2023

Punkt końcowy	Podgrupa pacjentów, którzy stosowali AKA w pierwszej linii leczenia, N = 67
TTD	
Liczba zdarzeń, n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 3 mies., n (%)	6 (9,0%)
Liczba zdarzeń w ciągu 6 mies., n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 12 mies., n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 18 mies., n (%)	9 (13,4%)
TTD, mediana (95% CI%) [mies.]	NO (NDO, NDO)
TTD, średnia (95% CI%) [mies.]	15,1 (13,6, 16,6)
TTNTD	
Liczba zdarzeń, n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 3 mies., n (%)	6 (9,0%)
Liczba zdarzeń w ciągu 6 mies., n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 12 mies., n (%)	9 (13,4%)
Liczba zdarzeń w ciągu 18 mies., n (%)	9 (13,4%)
TTNTD, mediana (95% CI%) [mies.]	NO (NDO, NDO)
TTNTD, średnia (95% CI%) [mies.]	15,1 (13,6, 16,6)

Uwagi

- Głównym celem badania było porównanie skuteczności akalabrutynibu z ibrutynibem w zakresie ocenianych punktów końcowych. Ibrutynib nie stanowił właściwego komparatora w niniejszej analizie, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla kohorty pacjentów leczonych ibrutynibem ani informacji i wyników przeprowadzonego porównania AKA vs IBR.
- Do kohorty AKA włączano pacjentów, którzy stosowali akalabrutynib w dowolnej linii leczenia CLL, w jej obrębie wyróżniono podgrupę chorych leczonych AKA w pierwszej linii terapii CLL (N = 67), istotną dla niniejszej analizy, w związku z czym na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyniki wyłącznie dla tej podgrupy.
- Jakość badania oceniono wg klasyfikacji NICE na 6 punktów (z 8 możliwych); punktów nie przyznano z uwagi na: retrospektywny charakter badania oraz brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.
- Badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentek (zidentyfikowanych w bazie Flatiron) leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA od 01.01.2018 do 28.02.2021, w związku z czym akalabrutynib powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi. Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA, od listopada 2019 r. AKA w monoterapii dopuszczono do stosowania w całej populacji chorych z CLL. zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi AKA (produkt Calquence) powinien być stosowany doustnie co 12 godzin w dawce równej 100 mg. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

20.11.6 Badanie CLL14

Tabela 148. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CLL14.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R0; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	196 (21 krajów)	Sponsor	F. Hoffmann–La Roche, AbbVie
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 28,1 (zakres: 0,0-35,9) miesięcy, publikacja <i>Fischer 2019</i> ▪ mediana 39,6 (IQR: 36,8; 43,0) miesięcy (odcięcie danych: 23 sierpnia 2019 r.), publikacja <i>Al-Sawaf 2020</i> ▪ mediana 52,4 (IQR: 49,5; 56,2) miesięcy (odcięcie danych: 11 września 2020), publikacja <i>Al-Sawaf 2021</i> ▪ mediana 65,4 (IQR: 52,6; 69,4) miesięcy (odcięcie danych: 8 listopada 2021), publikacja <i>Al-Sawaf 2023</i> ▪ mediana 76,4 (IQR: 52,5; 80,5) miesięcy, doniesienie konferencyjne <i>Al-Sawaf 2023a</i> 		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość populacji ustalono przy założeniu, że przy zakładanym HR = 0,65 dla progresji lub zgonu w grupie interwencji vs kontrolnej, 170 zaobserwowanych zdarzeń zapewni moc statystyczną na poziomie 80%, przy poziomie istotności p = 0,05. Analizę interim zaplanowano po odnotowaniu 110/170 (65%) zdarzeń		
Analiza statystyczna	Analizę prowadzono w populacji ITT, przy założeniu poziomu istotności p = 0,05. Z uwagi na przekroczenie w momencie analizy interim zakładanego progu istotności warunkującego wczesne zakończenie badania (p ≤ 0,0009146), niezależna komisja rekomendowała wykonanie w tym momencie głównej analizy pierwszorzędnych oraz drugorzędnych punktów końcowych (<i>Fischer 2019</i>).		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) ▪ Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD (próg braku: < 10⁻⁴, tzn. <1 komórek nowotworowych na 10000 leukocytów) we krwi obwodowej oraz szpiku kostnym ▪ Odpowiedź na leczenie ▪ Przeżycie całkowite ▪ Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem ▪ Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem ▪ Czas leczenia: w obu grupach leczenie prowadzono w czasie 12 cykli, każdy po 28 dni. Przejście pomiędzy grupami (<i>cross-over</i>) nie było dozwolone. ▪ Dawkowanie: • Wenetoklaks: podawano doustnie od 22 dnia 1 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50,100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia 12 cykli leczenia 			

CLL14 (NCT02242942, publikacje *Fischer 2019, Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2023, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a*)

- **Obinutuzumab:** podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 100 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6
- **Chlorambucyl:** podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowana, wcześniej nieleczone przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) zgodnie z kryteriami iwCLL ▪ CLL wymagające leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL ▪ Całkowity wynik CIRS > 6 lub CrCl <70 ml/min ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego (niezależnie od stosowania czynnika wzrostu lub transfuzji) w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego, chyba że obserwowana cytopenia jest spowodowana zajęciem szpiku przez CLL: • bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$. W przypadkach małopłytkowości, jednoznacznie spowodowanej zajęciem szpiku kostnego przez CLL (według badacza), liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 10 \times 10^9/l$, jeśli występuje zajęcie szpiku kostnego • całkowita hemoglobina ≥ 9 g/dl (bez wsparcia transfuzji, chyba że niedokrwistość jest spowodowana zajęciem szpiku kostnego CLL) ▪ Odpowiednia czynność wątroby, na co wskazuje całkowity poziom bilirubiny, AST i ALT $\leq 2 \times$ górnej granicy normy, chyba że upośledzenie czynności może bezpośrednio wynikać z CLL ▪ U pacjentów z przesiewową liczbą limfocytów < 5000 komórek/μl wymagane są dane historyczne potwierdzające liczbę limfocytów ≥ 5000 komórek/μl w momencie rozpoznania ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Oczekiwana długość życia >6 miesięcy ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i, według oceny badacza, zdolność do przestrzegania protokołu badania ▪ W przypadku kobiet, które nie są po menopauzie (≥ 12 miesięcy nie wywołanej leczeniem nieobecności miesiączek) lub są chirurgicznie bezpłodne (brak jajników i/lub macicy): zgoda na pozostanie w abstynencji lub stosowanie pojedynczych lub łączonych metod antykoncepcji, które skutkują wskaźnikiem niepowodzeń <1% rocznie, w okresie leczenia i przez ≥ 30 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu lub ≥ 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu, w zależności od tego, który okres jest dłuższy ▪ W przypadku mężczyzn: zgoda na pozostanie we wstrzemięźliwości lub używanie prezerwatywy oraz dodatkowej metody antykoncepcji, które łącznie dają wskaźnik niepowodzeń <1% rocznie w okresie leczenia i przez ≥ 90 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu, lub ≥ 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu w zależności od tego, który okres jest dłuższy, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w okresie leczenia oraz przez ≥ 90 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu. Mężczyźni z partnerką w ciąży muszą zgodzić się na wstrzemięźliwość lub używanie prezerwatywy przez cały okres ciąży
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarnicznego (transformacja Richtera lub przewlekła białaczka limfatyczna) ▪ Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego ▪ Pacjenci z historią potwierdzonej postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii ▪ Wynik w skali 4 dla pojedynczego narządu/układu oceniony według definicji CIRS, ograniczający możliwość otrzymania schematu leczenia w tym badaniu, z wyjątkiem narządów wzroku, słuchu, nosa, gardła (należy zauważyć, że objawy związane z CLL nie powinny być wliczane do wyniku CIRS pacjenta w badaniu przesiewowym). Badacze powinni zapoznać się z Ogólnymi Zasadami Oceny Ciężkości wspomnianego narzędzia, a także z kategoriami specyficznymi dla

CLL14 (NCT02242942, publikacje Fischer 2019, Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2023, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a)

- narządów, przydzielając punkty dla określonych schorzeń (np. zatorowość płucna) i wziąć pod uwagę poziom ciężkość choroby u danego pacjenta
- Pacjenci z niekontrolowaną autoimmunologiczną anemią hemolityczną lub małopłytkowością (z przyczyn immunologicznych)
 - Niewystarczająca czynność nerek: klirens kreatyniny CrCl <30 ml/min
 - Wywiad w kierunku wcześniejszego złośliwego nowotworu, z wyjątkiem poniższych przypadków, jeśli pacjenci wyzdrowieli z ostrych skutków ubocznych, które wystąpiły w wyniku poprzedniego leczenia:
 - nowotwory leczone chirurgicznie z zamiarem wyleczenia i bez znanej aktywnej choroby przez ≥3 lata przed randomizacją
 - właściwie leczony rak skóry bez czerniaka lub czerniak soczewicowaty bez dowodów na chorobę
 - właściwie leczony rak szyjki macicy in situ bez dowodów na chorobę
 - chirurgicznie/właściwie leczony, wczesny, o niskim stopniu złośliwości, zlokalizowany rak prostaty bez dowodów na chorobę
 - Pacjenci z infekcjami wymagającymi leczenia dożylnego (stopień 3 lub 4) w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania
 - Wywiad w kierunku ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne lub znana wrażliwość lub alergja na produkty mysie
 - Nadwrażliwość na chlorambucyl, obinutuzumab lub wenetoklaks, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych (np. trehaloza)
 - Kobiety w ciąży i karmiące piersią
 - Szczepienie żywą szczepionką ≤28 dni przed randomizacją
 - Więźniowie lub pacjenci, którzy są umieszczeni w instytucji na mocy zarządzenia sądowego lub regulaminowego, lub osoby uzależnione od Sponsora lub badacza
 - Wywiad w kierunku nadużywania narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, według oceny badacza
 - Dodatnie wyniki testu na przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (zdefiniowane jako dodatnia serologia HBsAg). Pacjenci z utajoną lub wcześniejszą infekcją HBV (zdefiniowaną jako ujemny HBsAg i dodatni całkowity HBcAb) mogą zostać włączeni, jeśli DNA HBV jest niewykrywalne, pod warunkiem, że będą poddawani miesięcznym testom DNA. Pacjenci, którzy mają ochronne miano HBsAb po szczepieniu lub przebyłym, ale wyleczonym zapaleniu wątroby typu B, są kwalifikowani
 - Dodatni wynik testu na wirusowe zapalenie wątroby typu C (test serologiczny na przeciwciała HCV)
 - Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała HCV są kwalifikowani tylko wtedy, gdy PCR jest ujemne dla RNA HCV
 - Pacjenci z wirusem HIV lub HTLV-1
 - W krajach, w których wymagane są obowiązkowe badania przeprowadzane przez władze sanitarne, przeprowadzono badanie w kierunku HIV
 - Badanie HTLV było wymagane u pacjentów z krajów endemicznych (Japonia, kraje basenu Morza Karaibskiego, Ameryka Południowa, Ameryka Środkowa, Afryka Subsaharyjska i Melanezja)
 - Każdy poważny stan medyczny lub nieprawidłowości w laboratoryjnych badaniach klinicznych, które, w ocenie badacza, uniemożliwiają bezpieczny udział pacjenta w badaniu i jego ukończenie
 - Pacjenci, którzy otrzymali następujące środki:
 - silne i umiarkowane inhibitory CYP3A w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego

CLL14 (NCT02242942, publikacje *Fischer 2019*, *Al-Sawaf 2020*, *Al-Sawaf 2021*, *Al-Sawaf 2023*, doniesienie konferencyjne *Al-Sawaf 2023a*)

- silne i umiarkowane induktory CYP3A w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego
- spożywali grejpfruty, produkty z grejpfruta, pomarańcze sewilskie (w tym marmoladę zawierającą pomarańcze sewilskie) lub karambolę w ciągu 3 dni przed pierwszą dawką leku badanego oraz w trakcie podawania wenetoklaksu.
 - Niemożność połknięcia dużej liczby tabletek

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	Zmutowany IGTV, n (%)	Brak mutacji TP53, n (%)
WEN+OBI	216	72 (43-89)	146 (67,6%)	76/200 (38,0%)	152/171 (88,9%)
OBI+CHB	216	71 (41-89)	143 (66,2%)	83/208 (39,9%)	144/157 (91,7%)

Wyjściowe różnice między grupami

- Podano, że charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie badania
WEN+OBI		216	212 (98,1%)	30 (13,9%)
OBI+CHB	514	216	214 (99,1%)	26 (12,0%)
Ogółem		432 (84,0%)	426 (98,6%)	56 (13,0%)

Wyniki

Analiza skuteczności

- PFS w ocenie IV, WEN+OBI vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- HR = 0,35 (0,23; 0,53) (FU 28,1 miesięcy, *Fischer 2019*)
- HR = 0,31 (0,22; 0,44) (FU 39,6 miesięcy, *Al-Sawaf 2020*)
- HR = 0,33 (0,25; 0,45) (FU 52,4 miesięcy, *Al-Sawaf 2021*)
- HR = 0,35 (0,26; 0,46) (FU 65,4 miesięcy, *Al-Sawaf 2023*)
- HR = 0,40 (0,31; 0,52) (FU 76,4 miesięcy, *Al-Sawaf 2023a*)
- PFS w ocenie niezależnej komisji, WEN+OBI vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- HR = 0,33 (0,22; 0,51) (FU 28,1 miesięcy, *Fischer 2019*)
- OS, WEN+OBI vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- HR = 1,24 (0,64; 2,40), p = 0,0604 (FU 28,1 miesięcy, *Fischer 2019*)
- HR = 0,69 (0,48; 1,01), p = 0,052 (FU 76,4 miesięcy, *Al-Sawaf 2023a*)
- ORR, WEN+OBI vs OBI+CHB, n/N (%) vs n/N (%)
- 183/216 (84,7%) vs 154/216 (71,3%) (FU 28,1 miesięcy, *Fischer 2019*)

Analiza bezpieczeństwa (FU 28,1 miesięcy, *Fischer 2019*)

- Jakiegokolwiek AEs: 200/212 (94,3%) vs 213/214 (99,5%)
- Jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia: 167/212 (78,8%) vs 164/214 (76,6%)
- Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs): 104/212 (49,1%) vs 90/214 (42,1%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 34/212 (16,0%) vs 33/214 (15,4%)

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim

20.11.7 Badanie GLOW

Tabela 149. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GLOW.

GLOW (NCT03462719, publikacje <i>Kater 2022</i> , <i>Niemann 2023</i> , doniesienie <i>Moreno 2023</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R0; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	67 (14 krajów)	Sponsor	Janssen
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> mediana 27,7 (zakres: 1,7-33,8) miesięcy, publikacja <i>Kater 2022</i> mediana 46,0 (IQR: 43,0; 47,0) miesięcy, publikacja <i>Niemann 2023</i> 		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość populacji ustalono przy założeniu, że przy HR = 0,50 dla progresji lub zgonu w grupie interwencji vs kontrolnej, uwzględnienie około 200 pacjentów (po 100 w każdej grupie) zapewni moc statystyczną na poziomie 80%, przy poziomie istotności p = 0,05		
Analiza statystyczna	Analizę prowadzono w populacji ITT, przy założeniu poziomu istotności p = 0,05. Bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia. W celu uniknięcia problemu porównań wielokrotnych, założone punkty końcowe testowano hierarchicznie (drugorzędowe punkty końcowe testowano jedynie w przypadku odrzucenia hipotezy zerowej dla pierwszorzędnego punktu końcowego, oraz dla uprzednio ocenianego drugorzędowego punktu końcowego)		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD w szpiku kostnym (za pomocą sekwencjonowania następnej generacji) Odpowiedź na leczenie Przeżycie całkowite Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Interwencja: ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem Kontrola: obinutuzumab podawany w skojarzeniu z chlorambucylem Czas leczenia: w obu grupach leczenie prowadzono w 28 dniowych cyklach Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib: podawany doustnie w dawce 420 mg raz dziennie, przez pierwsze 3 cykle podawany w monoterapii, następnie przez 12 cykli w skojarzeniu z wenetoklaksem Wenetoklaks: podawano doustnie od 4 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni (4 cyklu leczenia) we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50,100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie (od 5 cyklu leczenia) w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia łącznie 12 cykli leczenia (ogólnie podawany od 4 do 15 cyklu leczenia) Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 100 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6 Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu, przez 6 cykli 			

GLOW (NCT03462719, publikacje Kater 2022, Niemann 2023, doniesienie Moreno 2023)

Pacjenci z obu grup, po ukończeniu zaplanowanego leczenia, w przypadku progresji choroby oraz z aktywną chorobą wymagającą leczenia mogli otrzymać leczenie ibrutynibem w monoterapii

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> • wieku ≥ 65 lat lub • w wieku od 18 do 64 lat i posiadający co najmniej jedną z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> – wynik skali CIRS (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) > 6 punktów – klirens kreatyniny (CrCl) < 70 ml/min szacowany wg wzoru Cockcrofta-Gaulta ▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL) spełniające kryteria iwCLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>) ▪ Aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL: • oznaki postępującej niewydolności szpiku kostnego, przejawiające się pojawieniem się lub pogłębieniem anemii, małopłytkowości lub obu wymienionych stanów • masywne (tzn. przynajmniej 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępujące bądź objawowe powiększenie śledziony • masywne zmiany węzłów chłonnych (tzn. o co najmniej 10 cm w najdłuższej średnicy) lub postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych • postępująca limfocytoza ze wzrostem o ponad 50% w ciągu 2 miesięcy lub czasem podwojenia liczby limfocytów krótszym niż sześć miesięcy • objawy ogólne, definiowane jako co najmniej jedna z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> – niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu poprzednich 6 miesięcy przed rozpoczęciem skryningu; – znaczne zmęczenie (niemożność pracy lub wykonywania zwykłych czynności); – gorączka wyższa niż $38,0^{\circ}\text{C}$ przez 2 tygodnie lub dłużej bez oznak infekcji; – nocne poty trwające dłużej niż 1 miesiąc bez oznak infekcji ▪ Mierzalna węzłowa postać choroby (potwierdzona w tomografii komputerowej, TK), definiowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny $> 1,5$ cm w najdłuższej średnicy ▪ Stan ogólny wg skali sprawności ECOG ≤ 2 ▪ Odpowiednia czynność narządów, definiowana następująco: • bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥ 750 komórek/μL niezależnie od stosowania czynników wzrostu; • płytki krwi $\geq 50\,000$ komórek/μL niezależnie od terapii przetoczeniami przez co najmniej 7 dni przed randomizacją; • hemoglobina $> 8,0$ g/dL niezależnie od terapii przetoczeniami przez co najmniej 7 dni przed randomizacją; • aminotransferaza alaninowa (ALT) i aminotransferaza asparaginianowa (AST) $\leq 3,0$ x górna granica normy (ULN); • bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x ULN (chyba że spowodowana zespołem Gilberta); • klirens kreatyniny (eGFR) ≥ 30 mL/min (szacowany wg wzoru Cockcrofta-Gaulta) ▪ Czas protrombinowy / znormalizowany współczynnik międzynarodowy (INR) $< 1,5$ x ULN oraz czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) $< 1,5$ x ULN (jeśli nieprawidłowe wyniki nie są związane z zaburzeniami krzepnięcia lub skazą krwotoczną) ▪ Kobiety w wieku rozrodczym muszą przed badaniem uzyskać negatywny wynik wysoce czułego testu ciążyowego z krwi (beta-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) lub moczu

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022, Niemann 2023, doniesienie Moreno 2023*)

Kryteria wykluczenia

- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną, najlepiej niezależną od użytkownika metodę antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń <1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu) podczas leczenia w ramach badania oraz do 1 miesiąca po ostatniej dawce wenetoklaksu, do 3 miesięcy po ostatniej dawce ibrutynibu, 6 miesięcy po ostatniej dawce chlorambucylu i 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu, zawsze zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi stosowania antykoncepcji przez uczestników badań klinicznych. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować metodę barierową
 - Kobiety muszą zobowiązać się do nieoddawania komórek jajowych na potrzeby wspomaganego rozrodu podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki ibrutynibu, przez 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki wenetoklaksu, przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki chlorambucylu, a także 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu
 - Mężczyzna podczas leczenia oraz przez minimum 1 cykl spermatogenezy (definiowany jako 90 dni) po otrzymaniu ostatniej dawki leku badanego, oprócz stosowania wysoce skutecznej metody antykoncepcji musi:
 - będąc aktywnym seksualnie z kobietą w wieku rozrodczym – zgodzić się na używanie barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatywa z plemnikobójczym żelem/pianką)
 - będąc aktywnym seksualnie z kobietą w ciąży – używać prezerwatywy
 - zgodzić się na nieoddawanie spermy do celów reprodukcyjnych
 - Uczestnik musi podpisać świadomą zgodę (ICF) potwierdzającą, że rozumie cel i procedury wymagane w badaniu. Uczestnicy muszą być zdolni i chętni do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole
-
- Wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe z powodu CLL lub SLL
 - Obecność delecji del(17p) lub znanej mutacji TP53
 - Rozległy zabieg chirurgiczny w okresie 4 tygodni przed pierwszą dawką leku badanego
 - Znane zaburzenia krzepnięcia krwi (np. choroba von Willebranda lub hemofilia)
 - Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub podejrzenie zespołu Richtera
 - Wynik w skali CIRS wynoszący 4 punkty dla pojedynczego narządu/układu (badanie ocenia wpływ chorób współistniejących). Wyjątkiem jest układ wzroku, słuchu, nosa, gardła i krtani. Ograniczenia w tych układach nie wpływają na wykluczenie o ile nie zaburzają one zdolności do przyjmowania leczenia w ramach badania
 - Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość (wynik dodatni testu Coombsa w przypadku braku hemolizy nie jest kryterium wykluczenia)
 - Przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w dawce powyżej 20 mg prednizonu lub jego odpowiednika dziennie w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
 - Występowanie innych nowotworów złośliwych w przeszłości, z wyjątkiem:
 - nowotworu leczonego radykalnie, bez oznak aktywnej choroby przez \geq 24 miesiące przed randomizacją;
 - odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak lub plamy soczewicowatej złośliwej bez oznak choroby;
 - odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ bez oznak choroby
 - nowotworu uznanego za wyleczony z minimalnym ryzykiem nawrotu
 - Otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w okresie 4 tygodni przed randomizacją.
 - Występowanie w przeszłości schorzeń nerek, układu nerwowego, psychicznych, endokrynologicznych, metabolicznych, immunologicznych lub wątroby, które w opinii badacza mogłyby niekorzystnie wpłynąć na udział uczestnika w badaniu.

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022*, *Niemann 2023*, doniesienie *Moreno 2023*)

- Czynna, istotna klinicznie niewydolność wątroby klasy B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha.
- Niekontrolowana, czynna infekcja ogólnoustrojowa lub jakiegokolwiek schorzenie zagrażające życiu, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów, które zdaniem badacza mogłyby zagrazić bezpieczeństwu uczestnika lub narazić wyniki badania na nadmierne ryzyko.
- Niezdolność lub trudności w połykaniu kapsułek/tabletek, zespół złego wchłaniania lub jakiegokolwiek schorzenie lub stan chorobowy istotnie wpływające na czynność przewodu pokarmowego.
- Udar lub krwotok śródczaszkowy w okresie 6 miesięcy przed randomizacją.
- Aktywna, istotna klinicznie choroba układu krążenia, taka jak: niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca klasy 3 lub 4 według klasyfikacji NYHA, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dusznica bolesna lub ostry zespół wieńcowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.
- Stosowanie antykoagulantów z grupy warfaryny lub równoważnych antagonistów witaminy K (np. fenprokumonu), a także trwające leczenie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.
- Dodatni wynik testu na HIV w przeszłości lub w badaniu przesiewowym.
- Uczestnicy z dodatnim wynikiem testu na przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), antygen powierzchniowy HBsAg lub przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) muszą mieć ujemny wynik PCR przed włączeniem do badania. Osoby z dodatnim wynikiem PCR zostaną wykluczone.
- Znana alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej lub rasburiakazę.
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie udziału w badaniu lub do 1 miesiąca po otrzymaniu ostatniej dawki wenetoklaksu, do 3 miesięcy po ostatniej dawce ibrutynibu, 6 miesięcy po ostatniej dawce chlorambucylu lub 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu.
- Mężczyźni, którzy planują spłodzić dziecko podczas udziału w tym badaniu lub w ciągu 90 dni po ostatniej dawce jakiegokolwiek leku badanego.

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	Zmutowany IGHV, n (%)	Brak mutacji TP53, n (%)
IBR+WEN	106	71,0 (47-93)	59 (55,7%)	27 (25,5%)	99 (93,4%)
OBI+CHB	105	71,0 (57-88)	63 (60,0%)	27 (25,7%)	103 (98,1%)
Wyjściowe różnice między grupami		<ul style="list-style-type: none"> ▪ W większości przypadków charakterystyki pacjentów były zbliżone w obu ocenianych grupach ▪ Odnotowano wyższy odsetek chorych z wynikiem oceny CIRS > 6 w grupie IBR+WEN, w porównaniu z grupą OBI+CHB: 69,8% vs 58,1%, oraz z wynikiem CIRS 10 lub więcej, 43,4% vs 33,3% 			

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie badania
IBR+WEN		106	106	24 (22,6%)
OBI+CHB	263	105	105	5 (4,8%)
Ogółem		216 (82,1%)	216 (100%)	29 (13,4%)

Wyniki
Analiza skuteczności

- PFS, populacja ogólna, IBR+WEN vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- Ocena IRC: HR = 0,216 (0,131; 0,357), $p < 0,001$ (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)
- Ocena badaczy: HR = 0,207 (0,120; 0,357), (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022*, *Niemann 2023*, doniesienie *Moreno 2023*)

- Ocena IRC: HR = 0,214 (0,138; 0,334), $p < 0,0001$ (FU 46 miesięcy, *Niemann 2023*)
 - PFS, populacja ze zmutowanym IGHV, IBR+WEN vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- Ocena IRC: HR = 0,233 (0,065, 0,839), (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)
- Ocena IRC: HR = 0,1243 (0,03649; 0,4231), (FU 46 miesięcy, *Niemann 2023*) [dane odtworzone z krzywych KM]
 - ORR, populacja ogółem, IBR+WEN vs OBI+CHB, %
- Ocena IRC: 86,8% vs 84,8%, $p < 0,0001$ (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)
 - OS, populacja ogólna, IBR+WEN vs OBI+CHB, HR (95% CI)
- HR = 1,048 (0,454; 2,419), (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)
- HR = 0,487 (0,262; 0,907), $p = 0,021$ (FU 46 miesięcy, *Niemann 2023*)

Analiza bezpieczeństwa (FU 27,7 miesięcy, *Kater 2022*)

- Jakiegokolwiek AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4: 80/106 (75,5%) vs 73/105 (69,5%)
- Ciężkie (serious) AEs (SAEs): 49/106 (46,2%) vs 29/105 (27,6%)

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	Przegląd systematyczny, dyskusja, ograniczenia, wnioski, porównanie pośrednie, opis analiz MAIC, opis wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	Przegląd systematyczny, dyskusja, ograniczenia, opis badania ELEVATE-TN, opis badań bez randomizacji/jednoramiennych, opis przeglądów systematycznych, badania w toku, opis dodatkowego bezpieczeństwa, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	33
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	33
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	34
Tabela 4. Kryteria PICOS.	35
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	41
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	41
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie AKA w pierwszej linii leczenia CLL.	46
Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>ELEVATE-TN</i> uwzględnione w analizie.	67
Tabela 9. Charakterystyka metodyki badania <i>ELEVATE-TN</i> , AKA vs OBI+CHB (<i>Sharman 2020</i>).	68
Tabela 10. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> ; AKA vs OBI+CHB.	70
Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	74
Tabela 12. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-TN</i> według skali ROB2.	74
Tabela 13. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badania <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	77
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów, AKA vs OBI+CHB, badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	82
Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badania <i>ELEVATE-TN</i> , AKA vs OBI+CHB.	87
Tabela 16. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> , AKA vs OBI+CHB(<i>Sharman 2020</i>).	93
Tabela 17. Ekspozycja na leczenie i modyfikacje dawkowania w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> , AKA vs OBI+CHB.	95
Tabela 18. Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> , AKA vs OBI+CHB.	96
Tabela 19. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	99
Tabela 20. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	100
Tabela 21. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	102
Tabela 22. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badaczy, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	103
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	104
Tabela 24. Dodatkowa analiza przeżycia całkowitego (OS); AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	105
Tabela 25. Kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie wg iwCLL 2008 używane w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	107

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez IRC; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	108
Tabela 27. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	109
Tabela 28 Odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN (Sharman 2020)</i>	111
Tabela 29. Minimalna choroba resztkowa; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	114
Tabela 30. Trwała poprawa hematologiczna; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	116
Tabela 31. Czas do następnego leczenia (TTNT); AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	117
Tabela 32. Jakość życia – punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs); AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN (Walker 2021)</i>	117
Tabela 33. Analiza czasu bez objawów choroby lub toksyczności leczenia, skorygowanego o jakość życia (Q-TWiST), AKA vs OBI+CHB, badanie <i>ELEVATE-TN (Sharman 2023)</i>	119
Tabela 34. AEs ogółem; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	121
Tabela 35. Poszczególne AEs – bez względu na stopień nasilenia i ≥ 3 stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	122
Tabela 36. AEs $\geq 10\%$ pacjentów w ciągu 6 pierwszych miesięcy badania AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	129
Tabela 37. Ciężkie AEs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	131
Tabela 38. Poszczególne SAEs; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	132
Tabela 39. AEs prowadzące do zakończenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	135
Tabela 40. Zgony; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	136
Tabela 41. Klucznie istotne AEs – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	137
Tabela 42. Klucznie istotne AEs – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i>	140
Tabela 43. Charakterystyka metodyki badania ACE-CL-001 (<i>Byrd 2021</i>).	145
Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniu ACE-CL-001.	146
Tabela 45. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ACE-CL-001 (protokół).	148
Tabela 46. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania ACE-CL-001 (<i>Byrd 2021</i>). ..	151
Tabela 47. Opis interwencji stosowanych w badaniu ACE-CL-001 (protokół).	152
Tabela 48. Czas ekspozycji na leczenie pacjentów w badaniu ACE-CL-001.	154
Tabela 49. Definicje ocenianych punktów końcowych, badanie ACE-CL-001 (<i>Byrd 2021</i>).	155
Tabela 50. Przeżycie bez progresji (PFS), AKA, badanie ACE-CL-001.	155
Tabela 51. Przeżycie bez progresji (PFS), analiza w podgrupach, AKA, badanie ACE-CL-001.	156
Tabela 52. Przeżycie bez zdarzenia (EFS), AKA, badanie ACE-CL-001.	157
Tabela 53. Przeżycie bez zdarzenia (EFS), analiza w podgrupach, AKA, badanie ACE-CL-001.	158

Tabela 54. Zmodyfikowane kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie wg iwCLL 2008 używane w badaniu ACE-CL-001 (protokół).....	160
Tabela 55. Odpowiedź na leczenie (ORR), AKA, badanie ACE-CL-001.	161
Tabela 56. Poprawa parametrów hematologicznych, badanie ACE-CL-001.	162
Tabela 57. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), AKA, badanie ACE-CL-001.	163
Tabela 58. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, AKA, badanie ACE-CL-001.	164
Tabela 59. Najczęstsze AEs, AKA, badanie ACE-CL-001.	165
Tabela 60. AEs szczególnie zainteresowania klinicznego, AKA, badanie ACE-CL-001.	167
Tabela 61. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych oceniających AKA.	173
Tabela 62. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych oceniających AKA.	176
Tabela 63. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych oceniających AKA.	178
Tabela 64. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań obserwacyjnych oceniających AKA.	180
Tabela 65. Opis interwencji stosowanych przez pacjentów w badaniach obserwacyjnych oceniających AKA.	182
Tabela 66. Definicje ocenianych punktów końcowych.	183
Tabela 67. Czas do kolejnego leczenia (TTNT), badania obserwacyjne oceniające AKA.	185
Tabela 68. Czas do kolejnego leczenia (TTNT), z podziałem na leki stosowane w kolejnej linii leczenia, badania obserwacyjne oceniające AKA.	186
Tabela 69. Czas do zakończenia leczenia (TTD), badania obserwacyjne oceniające AKA.	188
Tabela 70. Czas do kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD), badania obserwacyjne oceniające AKA.	189
Tabela 71. Ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych (<i>adherence</i>), badania obserwacyjne oceniające AKA.	190
Tabela 72. Odsetki pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych, badania obserwacyjne oceniające AKA.	191
Tabela 73. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów przed i po dopasowaniu kohort w analizie MAIC (<i> Davids 2021</i>).	195
Tabela 74. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania AKA vs WEN+OBI, analiza MAIC (<i> Davids 2021, Davids 2021a</i>).	196
Tabela 75. Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania AKA vs WEN+OBI, analiza MAIC (<i> Davids 2021</i>).	197
Tabela 76. Porównanie metodyki badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	198
Tabela 77. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI (<i>ELEVATE-TN, CLL14</i>).	200
Tabela 78. Podsumowanie oceny jakości badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	202
Tabela 79. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniach <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	203

Tabela 80. Wybrane wyjściowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	207
Tabela 81. Interwencje stosowane w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim akalbrutynibu z wenetoklaksem skojarzonym z obinutuzumabem.	209
Tabela 82. Definicje odpowiedzi na leczenie/progresji choroby stosowane w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> . 212	
Tabela 83. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	215
Tabela 84. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> . 219	
Tabela 85. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	221
Tabela 86. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	222
Tabela 87. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	223
Tabela 88. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	224
Tabela 89. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	225
Tabela 90. Porównanie metodyki badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> , wykorzystanych w porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN.	227
Tabela 91. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN (<i>ELEVATE-TN</i> , <i>GLOW</i>).	229
Tabela 92. Podsumowanie oceny jakości badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	231
Tabela 93. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów stosowane w badaniach <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	232
Tabela 94. Wybrane wyjściowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	236
Tabela 95. Interwencje stosowane w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim akalbrutynibu z ibrutynibem skojarzonym z wenetoklaksem.	238
Tabela 96. Definicje odpowiedzi na leczenie/progresji choroby stosowane w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	242
Tabela 97. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	244
Tabela 98. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> . 248	

Tabela 99. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	250
Tabela 100. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	251
Tabela 101. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	252
Tabela 102. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	253
Tabela 104. Przeżycie wolne od progresji choroby, AKA vs ZAN, analiza MAIC (<i>Kittai 2023, Alan 2023</i>).	256
Tabela 105. Ocena bezpieczeństwa, AKA vs ZAN, analiza MAIC (<i>Kittai 2023, Alan 2023</i>).	257
Tabela 106. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja ogólna.	259
Tabela 107. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja chorych ze zmutowanym genem IGHV.	260
Tabela 108. Podsumowanie wyników porównania pośredniego akalabrutynibu z wybranymi komparatorami, populacja chorych bez mutacji i/lub delecji w genie TP53.	260
Tabela 109. Działania niepożądane ¹ u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1040) (<i>ChPL Calquence 2024</i>).	261
Tabela 110. Badania w toku oceniające akalabrutynib w monoterapii stosowany w pierwszej linii leczenia CLL.	267
Tabela 111. Przeżycie bez progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	308
Tabela 112. Poszczególne zdarzenia sercowe – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	311
Tabela 113. Zdarzenia sercowe – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	313
Tabela 114. Poważne krwotoki – bez względu na stopień nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	315
Tabela 115. Poważne krwotoki – w ≥ 3 stopniu nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	315
Tabela 116. Zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	316
Tabela 117. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	319
Tabela 118. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	320

Tabela 119. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> .	320
Tabela 120. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, dodatkowe analizy, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> .	321
Tabela 121. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, dodatkowe analizy, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> , populacja ogólna.	323
Tabela 122. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, dodatkowe analizy, AKA vs IBR+WEN, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> , populacja ogólna.	323
Tabela 123 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniane przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .	325
Tabela 124 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: PFS oceniany przez badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .	327
Tabela 125 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: OS w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .	328
Tabela 126 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez niezależną komisję w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .	330
Tabela 127 Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB 2 dla punktu końcowego: ORR oceniany przez badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> .	332
Tabela 128. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	339
Tabela 129. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	341
Tabela 130. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	341
Tabela 131. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	342
Tabela 132. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	343
Tabela 133. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	343
Tabela 134. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	343
Tabela 135. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	344
Tabela 136. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	344
Tabela 137. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	346
Tabela 138. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	349

Tabela 139. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	352
Tabela 140. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	357
Tabela 141. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	371
Tabela 142. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	371
Tabela 143. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	372
Tabela 144. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ELEVATE-TN</i>	373
Tabela 145. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ACE-CL-001</i>	391
Tabela 146. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Jacobs 2024</i>	403
Tabela 147. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lu 2023</i>	407
Tabela 148. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Roeker 2023</i>	412
Tabela 149. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CLL14</i>	415
Tabela 150. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>GLOW</i>	419

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	66
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>ELEVATE-TN</i> według skali ROB2.	76
Wykres 3. Podsumowanie oceny jakości badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i> według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	203
Wykres 4. Zależność pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.....	211
Wykres 5. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	217
Wykres 6. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja IGHV, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	218
Wykres 7. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	219
Wykres 8. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	220
Wykres 9. Porównanie pośrednie ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	222
Wykres 10. Podsumowanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	223
Wykres 11. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs w 3 lub 4 stopniu, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	224
Wykres 12. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: SAEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	225
Wykres 13. Porównanie pośrednie wyników oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>CLL14</i>	226
Wykres 14. Podsumowanie oceny jakości badań <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i> według skali ROB2, w zakresie punktów końcowych wykorzystanych w porównaniu pośrednim.....	232
Wykres 15. Zależność pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.....	241
Wykres 16. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	246
Wykres 17. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	247
Wykres 18. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja z mutacjami IGHV, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	248
Wykres 19. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	249

Wykres 20. Porównanie pośrednie oceny ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	250
Wykres 21. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: jakiegokolwiek AEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	251
Wykres 22. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: SAEs, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	252
Wykres 23. Porównanie pośrednie oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz <i>GLOW</i>	253
Wykres 24. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHB; badanie <i>ELEVATE-TN</i> (<i>Sharman 2020</i>).	310

Piśmiennictwo

- Alan 2023** Allan JN, Kittai AS, James D, Ridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Davids MS, Skarbnik A. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Acalabrutinib with and without Obinutuzumab Versus Zanubrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):6563. doi:10.1182/blood-2023-178698
- Alrawashdh 2021** Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(11):e820-e831
- Al-Sawaf 2020** Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1188-1200
- Al-Sawaf 2021** Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol* 2021; 96(9):1112-1119
- Al-Sawaf 2021a** Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, Ching T, Tandon M, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Böttcher S, Kreuzer KA, Chyla B, Miles D, Wendtner CM, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(36):4049-4060
- Al-Sawaf 2023** Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Chyla B, Paulson JN, Pallasch CP, Frenzel LP, Peifer M, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2023; 14(1):2147
- Al-Sawaf 2023a** Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Sivcheva L, Niemann C, Schwarzer A, Loscertales Pueyo J, Weinkove R, Strumberg D, Kilfoyle A, Runkel E, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. S145: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 6-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
- 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 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Kraków 2024
- AZ 2024** Astra Zeneca. Acalabrutinib - MAIC of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib vs Zanubrutinib in CLL. Data on file (PowerPoint presentation), January 2024.
- Bartoli 2021** Bartoli L, Ferracane E, Trippoli S, Messori A. First-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: Analysis of 7 trials based on the restricted mean survival time. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(4):322-327

- 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.
- BSH 2022** Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, Parry H, Patten PEM, Riches JC, Hillmen P, Schuh AH. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2022 Jun;197(5):544-557.
- 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, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Devereux S, Hillmen P, Pagel JM, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137(24):3327-3338
- Byrd 2022** Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Patten PE, Munir T, Patel K, Butturini A, de Borja M, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia with >6 Years of Follow-up. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):9865-9867. doi:10.1182/blood-2022-159542
- Chatterjee 2021** Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, Ravelo A, Sail K, Qendri V, van de Wetering G, Davids MS. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2021; 27(11):1532-1544.
- ChPL Calquence 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence® z dnia 19.02.2024 r. – EMEA/H/C/005299/N/0022
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
Data ostatniego dostępu: 8.03.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Davids 2020** Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42(10):1955-1974.e15
- Davids 2021** Davids MS, Telford C, Abhyankar S, Waweru C, Ringshausen I. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(10):2342-2351
- Davids 2021a** Davids MS, Emeribe U, Gaitonde P, Cai L. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of acalabrutinib alone or in combination with obinutuzumab versus ibrutinib or venetoclax plus obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):2633
- DGHO 2023** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). ICD-10 C91.1. Stand Januar 2023
Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ll/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 16.02.2024 r.
- 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 2024** European Medicines Agency. Calquence (acalabrutinib).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- EPAR 2020** Calquence. Assessment report EMA/CHMP/458179/2020, 23 July 2020.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- ESMO 2021** Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- FDA 2023** Food and Drug Administration. April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
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: 08.03.2024 r.
- FDA 2023a** Food and Drug Administration. January - March 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information CALQUENCE® (acalabrutinib) tablets, for oral use.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210259s009lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- FDA 2024a** Highlights of prescribing information CALQUENCE® (acalabrutinib) capsules, for oral use.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216387Orig2s000Correctedlbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- FDA 2024b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Fischer 2019** Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer

- S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380(23):2225-2236
- Gaitonde 2022** Gaitonde P, Liljas B, Shaw B, Miranda P. PB1877: ADJUSTING SURVIVAL DATA FOR TREATMENT CROSSOVER IN THE ELEVATE-TN TRIAL BY USING A HISTORICAL COHORT OF PATIENTS TREATED WITH CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FRONT-LINE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl):1757-1758. doi:10.1097/01.HS9.0000850360.32912.a6
- 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
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12(1):9.
- 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 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jacobs 2024** Jacobs R, Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Levy MY. Time to next treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia initiating first-line ibrutinib or acalabrutinib. *Future Oncol* 2024; 20(1):39-53
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kater 2022** Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, Levin MD, Benjamini O, Janssens A, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Ysebaert L, Qin R, Steele A, Schuier N, Niemann C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence*. 2022;1. doi:10.1056/EVIDoA2200006
- Kittai 2023** Kittai A, Allan J, James D, Bridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Skarbnik A, Davids M. A matching-adjusted indirect comparison of ELEVATE-TN versus SEQUOIA: Acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2023; 64:S82-S83
- 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.
- Liu 2021** 1. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(1):111. doi:10.1186/s12874-021-01308-8
- Lu 2023** Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Jacobs R. Real-World Comparison of First-Line Treatment Adherence Between Single-Agent Ibrutinib and Acalabrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17:2073-2084

- Marchetti 2022** Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicatti M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. *J Clin Med* 2022; 11(7)
- 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.
- Molica 2021** Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(4):216-223
- Molica 2023** Molica S, Allsup D, Polliack A, Giannarelli D. The net clinical benefit of targeted agents in the upfront treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: Results of network meta-analysis. *Eur J Haematol* 2023; 110(6):774-777
- Moreno 2023** Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev VI, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, Smith E, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Caces DB, Niemann CU, Kater AP. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood* 2023; 142:634.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2024 — November 3, 2023
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niemann 2023** Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(12):1423-1433. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00452-7
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 06-09 April 2021.
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: 08.03.2024 r.
- PRAC 2021a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 September 2021.

- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2021b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 29 November – 02 December 2021.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 4-7 July 2022.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-july-2022>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 February 2022.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 7-10 March 2022.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-march-2022>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022c** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 10-13 January 2022.
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: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022d** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 2-5 May 2022.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-may-2022>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022e** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 29 August - 01 September 2022.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-august-1-september-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022f** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 07-10 June 2022.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/agenda-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2022g** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.

- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 February 2023.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-february-2023>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2023a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 25-28 September 2023.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PRAC 2023b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 05-08 June 2023.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- PTHIT-PALG-CLL 2023** Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K, Wołowicz D, Roliński J, Robak T. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematologica Polonica* 2023; 54(6): 342-371.
- Rizzuto 2023** Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, Rotolo C, Roppolo A, Spoto C, Gentile M, Botta C, Siragusa S. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2023; 24(12)
- Roeker 2023** Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, Chen Y, Duh MS, Wahlstrom SK, Hakre S, Yu L, Guo H, Mato AR. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2023; 7(16):4291-4301
- Sharma 2021** Sharma S, Pepin X, Burri H, et al. New acalabrutinib formulation enables co-administration with proton pump inhibitors and dosing in patients unable to swallow capsules (ELEVATE-PLUS). *Blood* 2021;138(1):4365
- Sharma 2022** Sharma S, Pepin X, Burri H, et al. Bioequivalence and relative bioavailability studies to assess a new acalabrutinib formulation that enables coadministration with proton-pump inhibitors. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2022;11:1294-1307
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10232):1278-1291
- Sharman 2022** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022; 36(4):1171-1175
- Sharman 2022a** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Kamdar MK, Munir T, Fogliatto L, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Ferrant E, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Woyach JA. Acabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab +

- chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. *JCO*. 2022;40(16_suppl):7539-7539. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539
- Sharman 2023** Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2023; 64(7):1243-1252
- Sharman 2023a** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker PA, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Byrd JC, Ferrant E, Ferrajoli A, Wierda WG, Munugalavadla V, Wachira CW, Wun CC, Woyach JA. Acabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):636. doi:10.1182/blood-2023-174750
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson 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.
- Tausch 2020** Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, Bahlo J, Al-Sawaf O, Ritgen M, Fink AM, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood* 2020; 135(26):2402-2412
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 08.03.2024 r.
- Walker 2021** Walker P, Sharman JP, Jurczak W, Munir T, Banerji V, Coutre S, Woyach J, Salles G, Wierda WG, Patel P, Wang MH, Emeribe U, Flood E, Byrd JC, Ghia P. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health*. 2021;24:S3-S4. doi:10.1016/j.jval.2021.04.019
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.