

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

Calquence[®] (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową



Wykonawca

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Spis treści

1	Uwagi w zakresie aktualności informacji.....	5
1.1	Uwaga 1.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	5
2	Uwagi do analizy klinicznej (AKL).....	13
2.1	Uwaga 1.....	13
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	13
2.2	Uwaga 2.....	30
2.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	30
2.2.1.1	Ocena RoB2 – badanie CLL13.....	30
2.2.1.2	Ocena jakości badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim Zleceniodawcy.....	32
2.3	Uwaga 3.....	38
2.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	38
2.4	Uwaga 4.....	38
2.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	39
2.5	Uwaga 5.....	41
2.5.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	41
2.5.1.1	Charakterystyka tabelaryczna badania CLL14.....	41
2.5.1.2	Charakterystyka tabelaryczna badania GLOW.....	45
2.5.1.3	Charakterystyka tabelaryczna badania CAPTIVATE.....	50
2.6	Uwaga 6.....	52
2.6.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	52
2.7	Uwaga 7.....	52
2.7.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	52
2.7.1.1	Badanie AMPLIFY.....	52
2.7.1.2	Badanie CLL13.....	73
2.8	Uwaga 8.....	78
2.8.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	78
2.8.1.1	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa leku wenetoklaks.....	78
2.8.1.2	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa leku obinutuzumab.....	79

3	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)	81
3.1	Uwaga 1	81
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	81
4	Uwagi do analizy wpływu na budżet	87
4.1	Uwaga 1	87
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	88
5	Dodatkowe prośby	88
5.1	Prośba 1	88
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	89
5.2	Prośba 2	89
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	90
5.3	Prośba 3	90
5.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	90
5.4	Prośba 4	90
5.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	90
5.5	Prośba 4	90
5.5.1	Odpowiedź wnioskodawcy	91
5.6	Prośba 5	91
5.6.1	Odpowiedź wnioskodawcy	91
	Piśmiennictwo	91

1 Uwagi w zakresie aktualności informacji

1.1 Uwaga 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3 Rozporządzenia).

Na stronie NFZ odnaleziono bardziej aktualne źródła danych wykorzystanych w analizach wnioskodawcy:

- a) Uchwały Rady NFZ Nr 16/2025/IV z dnia 01.07.2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwalyrady-nfz/uchwala-nr-162025iv,6704.html>
- b) Uchwała Rady NFZ Nr 15/2025/IV z dnia 01.07.2025 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-radynfz/uchwala-nr-152025iv,6703.html>
- c) Raport refundacyjny - Informacja z dnia 01.08.2025 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raportrefundacyjny,8813.html>
- d) Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesanfz/zarządzenie-nr-712025dgl,7882.html>

Ponadto wnioskodawca powołał się w analizie BIA na nieaktualne Obwieszczenie MZ z dnia 18 marca 2024 r.

W związku z powyższym, proszę o aktualizację obliczeń w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe uwagi Analityków Agencji, przeprowadzono aktualizację obliczeń z wykorzystaniem następujących, najnowszych źródeł kosztowych:

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- **AOTMiT WT.543.4.2025:** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia 24.06.2025.
- **DGL 26/11/2025:** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r.
- **NFZ 03/09/2025:** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 września 2025 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r.
- **MZ 17/09/2025:** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
- **NFZ 71/2025/DGL:** Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- **NFZ 93/2025/DGL** (w zakresie kosztów podania leków w ramach programu lekowego): Zarządzenie Prezesa NFZ nr 93/2025/DGL z dnia 27.11.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- **NFZ 87/2025/DGL** (w zakresie kosztów diagnostyki w ramach programu lekowego): Zarządzenie Prezesa NFZ nr 87/2025/DGL z dnia 31.10.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- **UR NFZ 24/10/2025:** Uchwała Nr 5/2025/V Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r.

Dodatkowo, należy zauważyć, że w analizach odwoływano się do najbardziej aktualnego na dzień złożenia wniosku Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 17/06/2025, tj. Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2025 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

żywnościowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.), jednak w piśmiennictwie omyłkowo podano nieprawidłowe wyjaśnienie zastosowanej referencji, tj. *MZ 17/06/2025*.

W ramach wyjaśnień i uaktualnień poniżej przedstawiono wyniki uzyskane po aktualizacji modelu ekonomicznego o najnowsze dokumenty źródłowe. Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza ekonomiczna

Tabela 1. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® (zgodnie ze złożonymi analizami HTA *AE Calquence 2025*, *BIA Calquence 2025*).

Prezentacja	Cena efektywna za mg (z RSS) [dostarczona przez Wnioskodawcę]	Cena efektywna za mg (bez RSS) [MZ 17/09/2025]
Calquence® tabletki powlekane	██████████	4,3884 zł

Koszty wnioskowanej interwencji przedstawiono dla spójności opisu, jednak ich wartości nie uległy zmianie względem pierwotnie złożonych analiz HTA (*AE Calquence 2025*, *BIA Calquence 2025*). Najnowsze dostępne koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu lub/i w kolejnej linii leczenia po progresji choroby.

Substancja czynna	Cena jednostkowa za mg	Źródło
obinutuzumab	6,1211 zł	
ibrutynib	0,6802 zł	Raporty: <i>UR NFZ 24/10/2025</i> i <i>NFZ 03/09/2025</i> za I połowę 2025 r.
wenetoklaks	1,2410 zł	
zanubrutynib	1,0080 zł	
cyklofosfamid	0,0425 zł	
rytuksymab (stosowany w programach lekowych)	2,2321 zł	<i>DGL 26/11/2025</i>
rytuksymab (stosowany w chemioterapii)	2,1364 zł	
fludarabina (IV)	4,4110 zł	<i>platformazakupowa.pl</i>

W analizie uwzględniono również najnowsze ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT WT.543.4.2025*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 3. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (z uwzględnieniem RSS).

Kategoria	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Całkowite koszty lekowe	████████	████████	243 678 zł	175 057 zł
Wydatki na Calquence	████████	████████	0 zł	0 zł
Pozostałe koszty lekowe	137 052 zł	165 437 zł	243 678 zł	175 057 zł
w tym: wydatki na wenetoklaks	137 052 zł	120 352 zł	135 454 zł	129 275 zł
w tym: wydatki na obinutuzumab	0 zł	45 085 zł	0 zł	45 782 zł
w tym: wydatki na ibrutynib	0 zł	0 zł	108 223 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	2 737 zł	9 477 zł	2 911 zł	9 296 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	7 791 zł	7 497 zł	8 211 zł	6 722 zł
Koszty dalszych linii leczenia	66 164 zł	66 408 zł	66 125 zł	191 792 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	6 159 zł	9 604 zł	7 676 zł	14 064 zł
Całkowity koszt	████████	████████	████████	████████
Ink. koszt (AKA+WEN vs.)	████████	████████	████████	████████
Ink. koszt (AKA+WEN+OBI vs.)	████████	████████	████████	████████

Tabela 4. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (bez uwzględnienia RSS).

Kategoria	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Całkowite koszty lekowe	449 650 zł	446 162 zł	243 678 zł	175 057 zł
Wydatki na Calquence	312 598 zł	280 724 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe koszty lekowe	137 052 zł	165 437 zł	243 678 zł	175 057 zł
w tym: wydatki na wenetoklaks	137 052 zł	120 352 zł	135 454 zł	129 275 zł
w tym: wydatki na obinutuzumab	0 zł	45 085 zł	0 zł	45 782 zł
w tym: wydatki na ibrutynib	0 zł	0 zł	108 223 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	2 737 zł	9 477 zł	2 911 zł	9 296 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	7 791 zł	7 497 zł	8 211 zł	6 722 zł
Koszty dalszych linii leczenia	66 164 zł	66 408 zł	66 125 zł	191 792 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	6 159 zł	9 604 zł	7 676 zł	14 064 zł
Całkowity koszt	532 500 zł	539 147 zł	328 601 zł	396 932 zł
Ink. koszt (AKA+WEN vs.)	-	-6 647 zł	203 900 zł	135 569 zł
Ink. koszt (AKA+WEN+OBI vs.)	6 647 zł	-	210 546 zł	142 215 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 5. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Calquence – analiza podstawowa.

Komparator	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto ¹
AKA+WEN vs. IBR+WEN	██████████	██████████
AKA+WEN vs. WEN+OBI	██████████	██████████
AKA+WEN+OBI vs. IBR+WEN	██████████	██████████
AKA+WEN+OBI vs. WEN+OBI	██████████	██████████

1) uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (6%).

Terapia AKA+WEN vs. komparatory

Pierwotnie, w złożonej analizie (*AE Calquence 2025*), koszt leczenia schematem AKA+WEN był ██████████ w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz ██████████ w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Po aktualizacji wartości źródłowych, koszt terapii schematem AKA+WEN jest ██████████ (względem analiz HTA) w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz ██████████ (względem analiz HTA) w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Obserwowane różnice w wynikach analizy wynikają przede wszystkim z ██████████, zgodnie z raportami NFZ za I półrocze 2025 (*UR NFZ 24/10/2025 i NFZ 03/09/2025*), cena jednostkowa ibrutynibu wynosi 0,6802 zł/mg. Powyższa, względnie niewielka różnica, ██████████ (420 mg podawane raz na dobę, przez 15 cykli 4-tygodniowych, por. *AE Calquence 2025*).

Dodatkowo należy zauważyć, że szacowane na podstawie raportów NFZ ceny jednostkowe obarczone są niepewnością ze względu na możliwość stosowania dodatkowych instrumentów dzielenia ryzyka w postaci zwrotu kosztów dla płatnika za opakowanie leku (*payback*). ██████████ tej substancji czynnej, refundowanej w ramach programów B.79 i B.12.FM (nowa decyzja refundacyjna od 1 kwietnia 2024 dla wybranych prezentacji leku).

Jak uzasadniono w złożonych raportach (*AE Calquence 2025, BIA Calquence 2025*), w oszacowaniu cen jednostkowych analizowanych substancji nie wykorzystano danych NFZ za cały rok 2024 (Uchwała Rady NFZ: *UR NFZ 10/04/2025* oraz Raport refundacyjny: *NFZ 03/03/2025*), ponieważ uzyskiwane wartości wykazywały rozbieżności z rzeczywistymi, znanymi cenami jednostkowymi niektórych leków, co mogło

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

wynikać z różnych dat odcięcia danych w obu bazach i/lub opóźnienia w refundacji względem sprawozdawanych jednostek zużycia leków.

Dodatkowo, możliwość zmian cen jednostkowych wybranych substancji czynnych (obinutuzumabu, ibrutynibu, zanubrutynibu i wenetoklaksu) rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości, uzyskując wyniki zbliżone do otrzymanych w zaktualizowanej analizie.

Terapia AKA+WEN+OBI vs. komparatory

Pierwotnie, w złożonej analizie (*AE Calquence 2025*), koszt leczenia schematem AKA+WEN+OBI był [REDACTED] w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz [REDACTED] w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Po aktualizacji wartości źródłowych, koszt terapii schematem AKA+WEN+OBI jest [REDACTED] (względem analiz HTA) w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz [REDACTED] (względem analiz HTA) w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Podobnie jak w przypadku porównania terapii AKA+WEN z komparatorami, w porównaniu kosztów terapii AKA+WEN+OBI z komparatorami, obserwowane różnice w wynikach analizy wynikają przede wszystkim [REDACTED], przyjętej w zaktualizowanych analizach. Analiza wrażliwości również pozwoliła na uwzględnienie powyższej niepewności, uzyskując w przybliżeniu podobne wyniki do wyników zaktualizowanej analizy.

Analiza wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet wykorzystano koszty wejściowe stosowane w ramach analizy ekonomicznej. Poniżej zestawiono zaktualizowane wyniki.

Calquence® (akalabrutynib) | w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 6. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe - wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	████████	83 524 150 zł	████████
Koszty leków	████████	67 959 927 zł	████████
w tym: akalabrutynib	████████	0 zł	████████
Koszty podania leków	████████	3 027 207 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	████████	2 595 552 zł	████████
Koszty dalszego leczenia	████████	2 974 629 zł	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	6 966 835 zł	████████
Rok 2			
Razem	████████	217 120 555 zł	████████
Koszty leków	████████	127 807 791 zł	████████
w tym: akalabrutynib	████████	0 zł	████████
Koszty podania leków	████████	3 864 027 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	████████	4 624 286 zł	████████
Koszty dalszego leczenia	████████	73 662 481 zł	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	7 161 970 zł	████████

Tabela 7. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	████████	83 524 150 zł	████████
Koszty leków	████████	67 959 927 zł	████████
w tym: akalabrutynib	████████	0 zł	████████
Koszty podania leków	████████	3 027 207 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	████████	2 595 552 zł	████████
Koszty dalszego leczenia	████████	2 974 629 zł	████████

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	6 966 835 zł	-246 828 zł
Rok 2			
Razem	██████████	217 120 555 zł	██████████
Koszty leków	██████████	127 807 791 zł	██████████
w tym: akalabrutynib	██████████	0 zł	██████████
Koszty podania leków	██████████	3 864 027 zł	██████████
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	██████████	4 624 286 zł	██████████
Koszty dalszego leczenia	██████████	73 662 481 zł	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	7 161 970 zł	██████████

Po aktualizacji modelu o najnowsze dokumenty źródłowe, inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet w rozpatrywanym wskazaniu w wariantach z RSS wyniosły ██████████ w Roku 1 oraz ██████████ w Roku 2 analizy. W porównaniu ze analizą HTA (*BIA Calquence 2025*) wyniki inkrementalne są ██████████ w Roku 2 analizy.

W ramach analizy wpływu na budżet, przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym terapia IBR+WEN będzie częściowo zastępowana przez terapię AKA+WEN, natomiast terapia WEN+OBI – częściowo zastępowana schematem AKA+WEN+OBI.

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w ramach zaktualizowanej analizy ekonomicznej, w przypadku zastępowania terapii IBR+WEN terapią AKA+WEN odnotowano oszczędności ██████████ w przeliczeniu na pacjenta, natomiast przy zestawieniu kosztów terapii AKA+WEN+OBI i WEN+OBI odnotowano oszczędności ██████████ w przeliczeniu na pacjenta. Porównywane koszty są jednak nierównomiernie rozłożone w czasie, a oszczędności obserwuje się na końcowym etapie leczenia, stąd ze względu na przyjętą metodykę przepływu pacjentów oraz ograniczony horyzont czasowy analizy obserwuje się wzrost wydatków analizy wpływu na budżet.

Wyniki oszacowania dotyczące liczby zużytych opakowań i wydatków na lek Calquence nie uległy zmianie. Analogicznie do przedstawionych wcześniej wyników analizy ekonomicznej, zasadniczym czynnikiem wpływającym na zmianę wyników analizy wpływu na budżet jest cena jednostkowa ibrutynibu. W rozpatrywanym scenariuszu analizy wrażliwości, dotyczącym obniżenia ceny jednostkowej wybranych

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

substancji czynnych (obinutuzumab, ibrutynib, zanubrutynib, wenetoklaks), stosowanych w programie lekowym B.79 uzyskano zbliżone wyniki analizy wpływu na budżet.

2 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

2.1 Uwaga 1

Analiza kliniczna nie zawiera opisu wszystkich technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

W analizie (rozdz. 10.2.) pominięto opis chlorambucylu, będącego elementem terapii skojarzonej z obinutuzumabem.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę proszę przyjąć następujące wyjaśnienie. W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego zamieszczono opis skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Gazyvaro. W opisie tym uwzględniono stosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Dodatkowo poniżej zamieszczamy zaktualizowaną ChPL dla produktu leczniczego Gazyvaro z dnia 22 maja 2025 r. (*ChPL Gazyvaro 22/05/2025*) zestawioną z ChPL dla produktu leczniczego Leukeran (chlorambucyl) z dnia 19 czerwca 2023 r. (*ChPL Leukeran 19/06/2023*). Pragniemy przy tym zauważyć, że informacje dotyczące stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem zawarte są wyłącznie w ChPL Gazyvaro, podczas gdy w ChPL Leukeran zawarte są informacje ogólne dotyczące stosowania chlorambucylu w leczeniu CLL.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 8. Skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – opis na podstawie charakterystyki produktów leczniczych.

Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem			
Za ChPL Gazyvaro 22/05/2025		Za ChPL Leukeran 19/06/2023	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy	Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/937/001	R/3456
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22 maja 2025 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.03.1977 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2008 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19 czerwca 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego.
	Kod ATC	L01XC15	L01AA02
	Dostępne preparaty	Gazyvaro 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Leukeran, 2 mg, tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. <i>Natural killer</i>, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.</p>	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax).</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane zarówno przez chlorambucyl, jak również jego główny metabolit – iperyt kwasu fenyllooctowego (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Mechanizm oporności</u></p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. Antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych FcγRIII+. Ponadto, in vivo obinutuzumab jest mediatorem nie-wielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (ang. Complement dependent cytotoxicity, CDC). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynieryjnymi, charakteryzuje się podwyższoną ADCC i ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynieryjnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego.

W głównym badaniu z udziałem pacjentów z PBL (BO21004/CLL11), u 91% (40 z 44) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B (określanych jako liczba limfocytów B CD19+ < 0,07x 10⁹ /l) na zakończenie okresu leczenia i w pierwszych 6 miesiącach okresu obserwacyjnego. Odnowienie się puli limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 35% (14 z 40) pacjentów bez progresji choroby i u 13% pacjentów (5 z 40), u których nastąpiła progresja. 24 W głównym badaniu z udziałem pacjentów z iNHL (GAO4753/GADOLIN), u 97% (171 ze 176) pacjentów leczonych produktem Gazyvaro, u których można było przeprowadzić ocenę, stwierdzono zmniejszenie liczby limfocytów B na zakończenie okresu leczenia, oraz u 97% (61 z 63) utrzymującą się deplecję po więcej niż 6 miesiącach po przyjęciu ostatniej dawki. Odnowienie się limfocytów B obserwowano w okresie od 12 do 18 miesiąca po zakończeniu leczenia u 11% (5 z 46) pacjentów, u których można było przeprowadzić ocenę.

Właściwości farmakokinetyczne

Do celów analizy danych farmakokinetycznych dotyczących 469 pacjentów z iNHL, 342 pacjentów z PBL i 130 pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *Diffuse large B-cell lymphoma* - DLBCL) otrzymujących obinutuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w badaniach fazy I, fazy II i fazy III opracowano model populacyjnej analizy farmakokinetycznej.

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w dniu 1. szóstego cyklu, średnie C_{max} wyniosło 465,7 µg/ml a wartość AUC(t) wyniosła 8961 µg•d/ml, a u pacjentów

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i oporność na iperytu azotowe zgłaszano jako wtórną do: zmian transportowania tych substancji i ich metabolitów przez różne białka oporności wielolekowej, zmian kinetyki wiązań poprzecznych DNA utworzonych przez te substancje i zmian apoptozy i zmienionej aktywności naprawczej DNA. Chlorambucyl nie jest substratem białka oporności wielolekowej 1 (MRP 1 lub ABCC1), ale jego koniugaty glutationu są substratami MRP1 (ABCC1) i MRP2 (ABCC2).

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Chlorambucyl jest dobrze wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przewodu pokarmowego i możliwe jest jego zmierzenie w ciągu 15-30 minut od podania. Biodostępność chlorambucylu po podaniu doustnym wynosi około 70% do 100% po podaniu dawek pojedynczych 10-200 mg. W badaniu z udziałem 12 pacjentów, którym podano chlorambucyl w dawce 0,2 mg/kg doustnie, średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (492 ± 160 ng/ml) wystąpiło między 0,25 i 2 godzinami po podaniu.

Zgodnie z szybkim, przewidywalnym wchłanianiem chlorambucylu zmienność międzyosobnicza farmakokinetyki chlorambucylu w osoczu jest, jak wykazano względnie mała po dawkach doustnych od 15 do 70 mg (2-krotna zmienność wewnątrzosobnicza i 2-4-krotna zmienność międzyosobnicza w AUC).

Wchłanianie chlorambucylu jest zmniejszone w przypadku przyjmowania po posiłku. W badaniu z udziałem 10 pacjentów spożycie posiłków zwiększało medianę czasu do osiągnięcia C_{max} o więcej niż 100%, zmniejszało szczytowe stężenie w osoczu o więcej niż 50% i zmniejszało średnie AUC (0-∞) o około 27% (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji chlorambucylu wynosi około 0,14-0,24 L/kg. Chlorambucyl wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza, głównie z albuminą (98%) i wiąże się kowalencyjnie z krwinkami czerwonymi.

Metabolizm

Chlorambucyl jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie na drodze monochloroetylacji i β-oksydacji, tworząc iperyt kwasu fenyllooctowego (PAAM) jako główny metabolit, który posiada udział w czynności alkilującej u zwierząt. Chlorambucyl i PAAM ulegają rozkładowi in vivo tworząc pochodne monohydroksy i dihydroksy. Ponadto chlorambucyl reaguje z glutationem tworząc koniugaty mono- i diglutationylowe chlorambucylu. Po podaniu około 0,2 mg/kg doustnego chlorambucylu PAAM wykryto w osoczu niektórych pacjentów już po 15 minutach, a średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (C_{max}) wynoszące 306 ± 73 nanogramów/ml wystąpiło w ciągu 1 do 3 godzin.

Eliminacja

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

z iNHL szacunkowa mediana C_{max} wynosiła 539,3 µg/ml, a wartość AUC(t) wynosiła 10956 µg•dobeę/ml.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (2,98 l u pacjentów z PBL i 2,97 l u pacjentów z iNHL) jest zbliżona do objętości surowicy, co pokazuje, że dystrybucja może być w znacznym stopniu ograniczona do osocza i płynu śródmiąższowego.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem obinutuzumabu. Przeciwciała eliminowane są w większości w drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens obinutuzumabu u pacjentów z PBL wynosił w przybliżeniu 0,11 l/dobę, a u pacjentów z iNHL 0,08 l/dobę, przy średnim okresie półtrwania T (t_{1/2}) 26,4 dnia u pacjentów z PBL oraz 36,8 dni u pacjentów z iNHL. Eliminacja obinutuzumabu przebiega dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: ścieżką liniową i ścieżką nieliniową z funkcją zmienną w czasie. Podczas leczenia początkowego dominującą ścieżką, którą jest eliminowana większość produktu leczniczego, jest klirens nieliniowy zmienny w czasie. W miarę trwania leczenia, klirens nieliniowy maleje, a dominującym staje się klirens liniowy. Wskazuje na model farmakokinetyczny TMDD (ang. *Target mediated drug disposition*, TMDD), gdyż początkowa duża ilość komórek CD20 powoduje gwałtowne usuwanie obinutuzumabu z krwiobiegu. Jednak, kiedy większość komórek CD20 jest już związana z obinutuzumabem, wpływ modelu TMDD na jego farmakokinetykę jest minimalny.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć jest współzmienną, co tłumaczy zmienność pomiędzy pacjentami, o 22% większy klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) i o 19% większą objętość dystrybucji (V) u mężczyzn. Niemniej jednak, wyniki analizy populacyjnej wskazują, że różnice w ekspozycji nie są istotne (szacunkowa mediana AUC i C_{max} u pacjentów z PBL wynosiły odpowiednio 11282 µg•d/ml i 578,9 µg/ml u kobiet oraz 8451 µg•d/ml i 432,5 µg/ml u mężczyzn w cyklu 6, a wartości AUC i C_{max} u pacjentów z iNHL wynosiły odpowiednio 13172 µg•d/ml i 635,7 µg/ml u kobiet oraz 9769 µg•d/ml i 481,3 µg/ml u mężczyzn) co wskazuje, że nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych obinutuzumabu wśród pacjentów poniżej 65 roku życia (n=375), pacjentów w wieku 65- 75 lat (n=265) i pacjentów powyżej 75 roku życia (n=171).

Dzieci i młodzież

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie od 1,3 do 1,5 godzin dla chlorambucylu i wynosi około 1,8 godzin dla PAAM. Stopień wydalania przez nerki niezmiennego chlorambucylu lub PAAM jest bardzo niski; mniej niż 1% podanej dawki każdej z tych substancji jest 8 wydalany w moczu w ciągu 24 godzin, a reszta dawki jest eliminowana głównie w postaci pochodnych monohydroksy i dihydroksy.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 50-89 ml/min, n=464) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30 do 49 ml/min, n=106) była zbliżona do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 90 ml/min, n=383). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) są ograniczone (n=8), dlatego nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)

Gazyvaro podawany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym.

Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Profilaktyka i premedykacja - zespół rozpadu guza (ZRG)

U pacjentów z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą krążących limfocytów ($> 25 \times 10^9 /l$) i(lub) z zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 70$ ml/min) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i

Produkt leczniczy Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci niezziarniczych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin's lymphoma),
- **przewlekłej białaczki limfatycznej,**
- makroglobulinemii Waldenströma.

Dawkowanie- Przewlekła białaczka limfatyczna

Dorośli Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg mc. na dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/mikrolitr. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg mc. na dobę.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu leku Gazyvaro, zgodnie z obowiązującymi standardami (patrz punkt 4.4). Pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe.

Profilaktyka i premedykacja - reakcje związane z wlewem

Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w Tabeli 1. Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z PBL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu (patrz Tabela 1). Premedykacja w kolejnych wlewach i inna powinna być podawana zgodnie z zaleceniami przedstawionymi poniżej.

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu.

Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem u pacjentów z PBL i FL.

Dzień cyklu leczenia	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1 w PBL i FL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ^{1,4} (obowiązkowe dla PBL, zalecane w FL)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Cykl 1: Dzień 2 tylko w PBL	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ (obowiązkowe)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Leki przeciwhistaminowe ³	

Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się poniżej 20%.

Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizolonem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic w odpowiedzi terapeutycznej lub częstości działań niepożądanych pomiędzy dwoma grupami leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności. Ponieważ chlorambucyl jest głównie metabolizowany w wątrobie, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, aby podać odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczegółowych badań u osób starszych, jednakże wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby. W razie zaburzenia ich czynności należy zachować ostrożność. Pomimo że doświadczenie kliniczne nie wykazało różnicy w wykazywanej odpowiedzi zależnej od wieku, dawka leku powinna być ostrożnie zwiększana u osób starszych, zaczynając od najniższej dawki z zakresu dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Wszystkie kolejne wlewy w PBL i FL	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ²	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9 /l$	Kortykosteroidy dożylne ^{1,4}	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro

1 – 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu. Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ nie powoduje on zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem; 2 – np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu; 3 – np. 50 mg difenhydraminy; 4 – Jeśli schemat chemioterapii zawierający kortykosteroidy jest podawany tego samego dnia co produkt Gazyvaro, kortykosteroid można podać jako doustny produkt leczniczy, jeśli nastąpi to przynajmniej 60 minut przed podaniem produktu Gazyvaro i wówczas nie ma konieczności dodatkowego dożylnego podania kortykosteroidu w ramach premedykacji.

Dawka

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, w skojarzeniu z chlorambucylem)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Zalecane dawki produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem zalecane dla pacjentów z PBL przedstawiono w Tabeli 2.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem, podaje się w 1. i 2. dniu (lub kontynuacja dnia 1.), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwa worki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania zawartości pierwszego worka nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, zawartość drugiego worka można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, zawartość drugiego worka z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.

Cykle 2 - 6

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem podawana w dniu 1. każdego cyklu.

Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.

Cykl	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Gazyvaro
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykle 2 – 6	Dzień 1	1000 mg

Czas trwania leczenia

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego Gazyvaro należy podać ją w najbliższym możliwym czasie - nie należy czekać do zaplanowanego terminu

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem Gazyvaro pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana.

Modyfikacja dawki podczas leczenia (wszystkie wskazania)

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów działań niepożądanych (w tym reakcji związanych z wlewem), patrz paragraf poniżej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30- 89 ml/min). Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Metoda podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie. Instrukcja dotycząca prędkości wlewu - patrz tabele poniżej.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Dawkowanie produktu leczniczego Gazyvaro przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni u pacjentów z PBL.

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość wlewu
		Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana, o ile pacjent będzie to tolerował. Informacje o postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR podczas wlewu, patrz „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem”.
Cykl 1	Dzień 1 (100 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła IRR, podawać 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli u pacjenta podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 25 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg) Dzień 15 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub większej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę. Jeśli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
Cykle 2 – 6	Dzień 1 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedniego wlewu u pacjenta wystąpiła IRR, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem (wszystkie wskazania) Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro, w sposób określony poniżej.

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na dwa dni prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- Stopień 1- 2 (łagodne do umiarkowanych): Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. U pacjentów z PBL otrzymujących leczenie z dnia 1. (Cykl 1) w dawce podzielonej na 2 dni, prędkość wlewu z dnia 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem występujących podczas wlewu o krótkim czasie trwania

- Stopień 4 (zagrożające życiu): Należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie.
- Stopień 3 (ciężkie): Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem) i nie większej niż 400 mg/godzinę. Jeśli po wznowieniu wlewu u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3, należy wstrzymać podawanie wlewu i trwale zakończyć leczenie. Jeśli pacjent jest zdolny do ukończenia wlewu bez późniejszego wystąpienia reakcji związanych z wlewem stopnia 3, kolejny wlew należy podać z prędkością nie większą niż standardowa.
- Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych): Należy zmniejszyć prędkość podawania wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>kontynuować, a jeżeli u pacjenta nie występują żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Aby poprawić monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i identyfikowanie biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie określić (podać) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta.</p> <p>Na podstawie analizy podgrup wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym, skuteczność leczenia pacjentów z małym ryzykiem FLIPI (0-1) nie została potwierdzona. Przy wyborze terapii w tej grupie pacjentów należy wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa stosowania produktu Gazyvaro i chemioterapii oraz aktualny stan pacjenta.</p> <p><u>Reakcje związane z wlewem</u></p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro. U pacjentów z PBL, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z infuzją (podanie odpowiednich kortykosteroidów, doustnych leków przeciwbólowych/przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. cyklu 1. przez dwa dni), zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem wszystkich stopni. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro.</p> <p>U większości pacjentów, niezależnie od wskazania, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład anafilaksja). Pacjenci z dużą masą guza i (lub) dużą liczbą krążących komórek nowotworowych u pacjentów z PBL ($>25 \times 10^9 /l$), mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 50 \text{ ml/min}$) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 70 \text{ ml/min}$) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRIS (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>,</p> <p>Może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.</p> <p>U pacjentów z upośledzoną odpornością stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy zagraża wywołaniem infekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich szczepionek w tej grupie pacjentów.</p> <p>Pacjenci, którzy mogą potencjalnie przejść autologiczny przeszczep komórek macierzystych nie powinni otrzymywać chlorambucylu długoterminowo.</p> <p>Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran Patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <p><u>Monitorowanie</u></p> <p>Ze względu na możliwość wywołania przez produkt leczniczy Leukeran nieodwracalnej mielosupresji, w trakcie leczenia należy prowadzić stałą kontrolę parametrów morfologii krwi.</p> <p>W dawkach leczniczych produkt Leukeran zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu, liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Leukeran nie jest konieczne, gdy wystąpią pierwsze objawy zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych; należy jednak pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby przez okres 10 dni lub dłuższy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego.</p> <p>Produktu leczniczego Leukeran nie należy podawać pacjentom, których niedawno poddawano radioterapii lub leczono innymi lekami cytotoksycznymi.</p> <p>Jeżeli szpik kostny pacjenta jest nacieczony limfocytami lub hipoplastyczny, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg mc. na dobę.</p> <p>Dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani po podaniu produktu leczniczego Leukeran z powodu zwiększonego ryzyka napadu padaczkowego.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności.</p> <p><u>Mutagenność i rakotwórczość</u></p>

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

CIRS) jest zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro przypadku, gdy u pacjenta:

- o wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- o wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4. (czyli zagrażające życiu) lub
- o powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3. - przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu Gazyvaro, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne

U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro były zgłaszane reakcje nadwrażliwości występujące natychmiast (np. anafilaksja) lub z opóźnieniem (np. choroba posurowicza). Nadwrażliwość może być klinicznie trudna do odróżnienia od reakcji związanych z wlewem. Objawy nadwrażliwości mogą wystąpić po uprzedniej ekspozycji na lek i bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu. Jeżeli podczas wlewu lub po jego zakończeniu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości, wlew musi być przerwany, a leczenie definitywnie zakończone. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab w wywiadzie.

Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu Gazyvaro zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza i(lub) z dużą liczbą (> 25 x 10⁹ /l) krążących komórek nowotworowych i(lub) z zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 70 ml/min)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburikaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy pacjenci, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

Wykazano, że chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów. Donoszono o występowaniu ostrych, wtórnych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza białaczek i zespołów mielodysplastycznych), szczególnie po długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika, otrzymujących związki alkilujące, w tym chlorambucyl, z grupą chorych otrzymujących leki o innym mechanizmie działania, wykazało istotny wzrost częstości ostrej białaczki w grupie otrzymującej leki alkilujące.

U niewielkiego odsetka pacjentów, otrzymujących przez dłuższy czas chlorambucyl jako lek wspomagający leczenie raka sutka, opisano ostrą białaczkę szpikową.

Przed zastosowaniem chlorambucylu należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.

Nietolerancja cukrów

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

Neutropenia

Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (ang. Granulocyte-colony stimulating factors, G-CSF). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciw-wirusową i przeciwgrzybiczą. Może wystąpić późna (występująca > 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min jest zwiększone ryzyko neutropenia.

Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest zwiększone ryzyko małopłytkowości. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością a krwawieniami.

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek krwi) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność wszelkich jednocześnie stosowanych leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.

Zaburzenia krzepnięcia, w tym rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC)

W badaniach klinicznych oraz w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Gazyvaro występowały przypadki zespołu DIC, w tym zakończone zgonem. W większości przypadków zespół DIC miał objawy utajone, a subkliniczne (bezobjawowe) zmiany liczby płytek krwi i laboratoryjnych parametrów krzepnięcia występowały w ciągu 1–2

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

dni po pierwszej infuzji, ustępując samoistnie zazwyczaj w ciągu 1–2 tygodni i nie powodując konieczności zaprzestania podawania leku ani specjalnej interwencji. W niektórych przypadkach zdarzenia te były związane z IRR lub TLS. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych podstawowych czynników ryzyka DIC. U pacjentów, u których podejrzewa się utajony zespół DIC należy uważnie kontrolować parametry krzepliwości, w tym liczbę płytek krwi, oraz obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy jawnego zespołu DIC. Leczenie produktem Gazyvaro należy przerwać wraz z wystąpieniem pierwszych objawów podejrzewanego jawnego zespołu DIC i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem Gazyvaro u pacjentów z chorobami serca, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.

Zakażenia

Produktu leczniczego Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu Gazyvaro u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem Gazyvaro może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem.

U pacjentów (z PBL) zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS jest zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń. W badaniach z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym, we wszystkich fazach badań, w tym także w okresie obserwacji (*follow-up*), obserwowano dużą częstość występowania zakażeń; największą częstość występowania zakażeń obserwowano w fazie leczenia podtrzymującego. W fazie obserwacji (*follow-up*) zakażenia stopnia 3-5 obserwowano częściej u tych pacjentów, którzy w fazie leczenia indukcyjnego otrzymywali Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20, w tym także produktem leczniczym Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Gazyvaro u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia HBV. Badania powinny co najmniej uwzględniać oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem

stosować produktu Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. Pacjenci, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, pacjentów tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów leczonych produktem Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U pacjentów, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć zachorowanie na PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowodrzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie łądźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem Gazyvaro należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem Gazyvaro, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem Gazyvaro lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin podania szczepionki powinny zostać omówione z lekarzem prowadzącym dziecko.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Opis komparatora – – skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Gazyvaro należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej. Produkt leczniczy Leukeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.2 Uwaga 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera oceny wiarygodności badań (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z użyciem RoB2 zastosowano jedynie dla badania AMPLIFY, jednak w ocenie Agencji ze względu na przedstawienie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania CLL13 powinna zostać przeprowadzona dla niego analogiczna ocena. Nie przedstawiono również oceny jakości badań wykorzystanych do porównania pośredniego z dopasowaniem na podstawie analizy dostarczonej przez wnioskodawcę.

2.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości badania CLL13 według narzędzia RoB2 (ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu oceniono ogólnie na niskie), a także przedstawiono ocenę jakości badań wykorzystanych w dopasowanym porównaniu pośrednim dostarczonym przez Zleceniodawcę.

2.2.1.1 Ocena RoB2 – badanie CLL13

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CLL13
Oceniane porównanie		WEN+OBI vs FCR/BR
Oceniany punkt końcowy		OS, PFS
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	Listy randomizacji generowane komputerowo
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
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 analizach przyjęto podejście 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	Obliczenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby prowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych poddanych randomizacji
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	Nie- ocena zgonu była obiektywnym punktem końcowym, natomiast ocenę progresji wykonywano według ustalonych kryteriów (iwCLL)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	W ramach badania stosowano tylko jedną metodę oceny odpowiedzi/progresji
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Brak danych	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	ocenę odpowiedzi/progresji wykonywano według ustalonych kryteriów (iwCLL), odpowiedź musiała być dodatkowo potwierdzana innymi badaniami
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu	Nie	brak

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

2.2.1.2 Ocena jakości badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim Zleceniodawcy

W kwestii oceny jakości badań wykorzystanych w dopasowanym porównaniu pośrednim Zleceniodawcy należy zaznaczyć, że z uwagi na zastosowane metody analizy (dopasowane porównanie pośrednie), w obliczeniach wykorzystywano jedynie dane dla poszczególnych ramion uwzględnionych badań z randomizacją, a nie efekty międzygrupowe wyznaczane w ramach danej próby. Bardziej istotna dla tej analizy jest więc nie tyle jakość badania w zakresie utrzymania wiarygodnego porównania pomiędzy grupami, a raczej spójność danych i rzetelność raportowania parametrów ocenianych grup. Jest to istotne z uwagi na fakt, że narzędzia służące ocenie jakości badań RCT w dużej mierze opierają się na ocenie błędów mogących wpływać na relatywny efekt oceniany w badaniu (jak błędy w procedurze randomizacji, odstępstwie od stosowanych interwencji itd.). Ponieważ w analizach porównań pośrednich z dopasowaniem efekt względny oceniany w ramach badania nie jest wykorzystywany, również wyznaczona względem oceny takiego efektu jakość badania nie przekłada się bezpośrednio na jakość danych w wybranej do analizy grupie. Dlatego uznano, że bardziej właściwym narzędziem do oceny jakości konkretnej grupy wykorzystanej w dopasowanym porównaniu będzie skala NICE, zaprojektowana do oceny badań kortowych, bez grupy kontrolnej, która skupia się na ocenie istotnych dla oceny efektu w danej grupie czynników.

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań, punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą, wyższy wynik oznacza lepszą jakość. Wyniki oceny badań wykorzystanych w opisywanym, dopasowanym porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie w ramach narzędzia NICE	CLL14	GLOW	CAPTIVATE
Czy badanie było wieloośrodkowe?	tak	tak	tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	tak	tak	tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	tak	tak	tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	tak	tak	tak
Czy badanie było prospektywne?	tak	tak	tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	brak danych	brak danych	brak danych
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	tak	tak	tak
Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	tak	tak	tak

Oceniane w ramach badań kohorty charakteryzowały się dobrą jakością według kryteriów NICE – wszystkie badania obejmowały pacjentów z wielu ośrodków, analizy były prospektywne, jasno określono założenia badań, kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów oraz sposób oceny oraz definicje ocenianych punktów końcowych, a także podano szczegółowo wyniki dla ocenianych punktów końcowych. W analizowanych publikacjach nie padło stwierdzenie, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny, co było jednym z kryteriów oceny skali NICE, w związku z czym ostatecznie jakość ocenianych badań ustalono na 7/8 punktów, jednak biorąc pod uwagę, że oceniane badania były w istocie próbami RCT, należy spodziewać się ciągłej rekrutacji do badania, z zachowaniem kolejności zgłaszanych pacjentów. Ponadto o dobrej jakości badań może świadczyć również stosunkowo liczna oceniana populacja (>100 osób w każdej grupie wykorzystanej w porównaniu pośrednim). Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia, przez co pacjenci byli świadomi otrzymywanego leczenia, co w jakimś stopniu mogło ograniczać jakość badania, nawet w kontekście wykorzystania do obliczeń jedynie danych z pojedynczych ramion. Ponadto, badanie *CAPTIVATE* było częściowo prowadzone w warunkach pandemii COVID-19 (podobnie jak badanie *AMPLITUDE*), co również mogło wpływać na jakość danych raportowanych w ramach analizowanej kohorty.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Poniżej, dodatkowo przedstawiono wyniki oceny w skali RoB2 badań *CLL14* oraz *GLOW*, co pozwala dodatkowo umieścić jakość tych badań w szerszym kontekście oceny ogólnej jakości badań RCT. Z uwagi na fakt, że w istocie dane z badania *CAPTIVATE* pochodziły z jego fazy bez randomizacji, natomiast faz z randomizacją tego badania nie była istotna dla analizy dopasowanego porównania pośredniego, analizy RoB2 dla tego badania nie przedstawiono.

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
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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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 przepisaneleczenia - 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	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		
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	Nie	brak

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

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
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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 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	Ustalane 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,	Tak	brak

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
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	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		

2.3 Uwaga 3

Kryterium przeglądu systematycznego badań dotyczące technologii zastosowanej w badaniach nie jest zgodne z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

W kryteriach przeglądu jako kryterium dla jednej z interwencji podano „akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu (AKA+WEN±OBI)”, co nie jest zgodne z wnioskiem (program lekowy – „akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem”).

2.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Pragniemy wyjaśnić, że wskazany wyżej zapis jest wynikiem błędu edytorskiego (na co wskazuje również skrót interwencji AKA+WEN±OBI zamieszczony w nawiasie). Właściwy jest zapis akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu (AKA+WEN±OBI), dla którego przeprowadzono wyszukiwanie w ramach analiz.

2.4 Uwaga 4

Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu został niepoprawnie przedstawiony (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

W przedstawionym diagramie procesu selekcji nie uwzględniono etapów przeglądu dla dodatkowych doniesień naukowych pozyskanych poza głównymi bazami informacji medycznych (np. liczby doniesień uzyskanych w poszczególnych źródłach wskazanych w metodyce analizy).

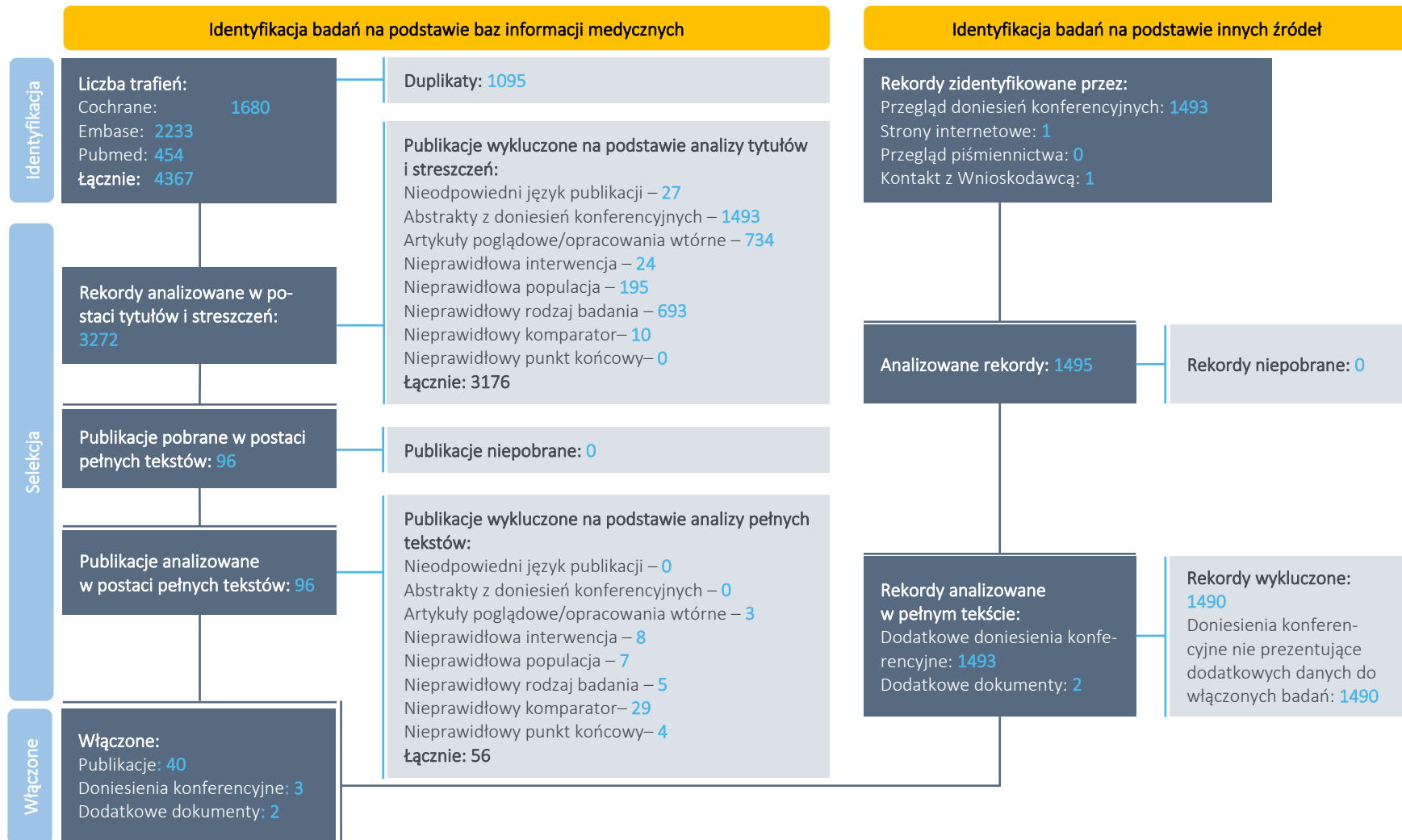
2.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zaktualizowany diagram procesu selekcji badań w prowadzonej analizie.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
 w leczeniu dorosłych pacjentów
 z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.5 Uwaga 5

Przegląd systematyczny badań nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

W analizie nie uwzględniono tabelarycznych charakterystyk badań GLOW, CAPTIVATE oraz CLL14 wykorzystanych do porównania pośredniego.

2.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W rozdziałach poniżej uzupełniono tabelaryczne charakterystyki badań GLOW, CLL14 oraz CAPTIVATE

2.5.1.1 Charakterystyka tabelaryczna badania CLL14

CLL14 (NCT02242942, publikacje Fischer 2019, Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2023, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a)

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 Fischer 2019 ▪ mediana 39,6 (IQR: 36,8; 43,0) miesięcy (odcięcie danych: 23 sierpnia 2019 r.), publikacja Al-Sawaf 2020 ▪ mediana 52,4 (IQR: 49,5; 56,2) miesięcy (odcięcie danych: 11 września 2020), publikacja Al-Sawaf 2021 ▪ mediana 65,4 (IQR: 52,6; 69,4) miesięcy (odcięcie danych: 8 listopada 2021), publikacja Al-Sawaf 2023 ▪ mediana 76,4 (IQR: 52,5; 80,5) miesięcy, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a
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 ($p \leq 0,0009146$), niezależna komisja rekomendowała wykonanie w tym momencie głównej analizy pierwszorzędnych oraz drugorzędnych punktów końcowych (Fischer 2019).
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)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL14 (NCT02242942, publikacje Fischer 2019, Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2023, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a)

- 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

- **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 (*cross-over*) 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
 - **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**
- Udokumentowana, wcześniej nieleczona 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL14 (NCT02242942, publikacje Fischer 2019, Al-Sawaf 2020, Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2023, doniesienie konferencyjne Al-Sawaf 2023a)

**Kryteria
wykluczenia**

- 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
- Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka niezłośliwego (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 CIRIS, 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 CIRIS 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
- 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 złośliwienia, 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
- Dodatkowo 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,

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL14 (NCT02242942, publikacje *Fischer 2019*, *Al-Sawaf 2020*, *Al-Sawaf 2021*, *Al-Sawaf 2023*, doniesienie konferencyjne *Al-Sawaf 2023a*)

- 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
 - 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 męczyzn, n (%)	Zmutowany IGHV, 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)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL14 (NCT02242942, publikacje *Fischer 2019*, *Al-Sawaf 2020*, *Al-Sawaf 2021*, *Al-Sawaf 2023*, doniesienie konferencyjne *Al-Sawaf 2023a*)

- 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

2.5.1.2 Charakterystyka tabelaryczna badania GLOW

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022*, *Niemann 2023*, doniesienie *Moreno 2023*)

Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (RO; 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 pierwszorzędowego punktu końcowego, oraz dla uprzednio ocenianego drugorzędowego punktu końcowego)		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy 		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022, Niemann 2023, doniesienie Moreno 2023*)

- Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD w szpiku kostnym (za pomocą sekwencjonowania następnej generacji)
- Odpowiedź na leczenie
- Przeżycie całkowite
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **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

Populacja

Kryteria włączenia

- Dorośli pacjenci:
 - wieku ≥ 65 lat lub
 - w wieku od 18 do 64 lat i posiadający co najmniej jedną z następujących cech:
 - wynik skali CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) > 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 (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*)
- 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:
 - 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

GLOW (NCT03462719, publikacje Kater 2022, Niemann 2023, doniesienie Moreno 2023)

- 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 ≥ 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) ≤ 3,0 x górna granica normy (ULN);
- bilirubina całkowita ≤ 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 ciążowego z krwi (beta-hCG- podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) lub moczu
- 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

**Kryteria
wykluczenia**

- 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

GLOW (NCT03462719, publikacje Kater 2022, Niemann 2023, doniesienie Moreno 2023)

- 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 ≥ 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.
- 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.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

GLOW (NCT03462719, publikacje *Kater 2022*, *Niemann 2023*, doniesienie *Moreno 2023*)

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

- 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*)
- 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.5.1.3 Charakterystyka tabelaryczna badania CAPTIVATE

CAPTIVATE (NCT02910583, publikacje *Wierda 2021, Tam 2022*)

Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie II fazy, z randomizacją, bez zaślepienia: w badaniu oceniano 2 kohorty pacjentów – kohortę otrzymującą ibrutynib z wenetoklaksem o ustalonym dawkowaniu (FD, ang. <i>fixed-dose</i>), oraz kohorty o dawkowaniu zależnie od obecności minimalnej choroby resztkowej (w obrębie tej drugiej kohorty prowadzono randomizację); autorzy analizy MAIC (ocena Zleceniodawcy) wykorzystali w swoich obliczeniach jedynie dane z kohorty FD, więc w niniejszej tabeli przedstawiono dane jedynie dla tej kohorty.		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R0; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	35 (różne kraje)	Sponsor	Pharmaclics LLC (AbbVie)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> Mediana 27,9 (zakres: 0,8-33,2) miesięcy (opisane jako „time on study”) 		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby ustalono względem głównego punktu końcowego – częstości całkowitej odpowiedzi (CR) u pacjentów bez delecji 17p. Przy założeniu częstości CR na poziomie 50% dla skojarzenia ibrutynibu i wenetoklaksu oszacowano, że 125 pacjentów bez delecji 17p (niezależnie od statusu mutacji TP53), powinno zapewnić moc statystyczną 83%, aby wykazać że obserwowana częstość jest wyższa niż 37% (minimum ustalone na podstawie wcześniejszego badania <i>CLL10</i>), przy założeniu 1-stronnego poziomu istotności $p = 0,025$		
Analiza statystyczna	Analizę prowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, natomiast hipotezy dotyczące skuteczności leczenia testowano w populacji pacjentów bez delecji 17p. Założono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie czynników prognostycznych, w tym statusu delecji 17p oraz mutacji genu <i>TP53</i> . Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano metodą Kaplan-Meiera; pozostałe punkty końcowe oraz analizę bezpieczeństwa podsumowano opisowo		
	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), zdefiniowana jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi całkowitej z niepełną odbudową hematologiczną (CRi, <i>complete response with incomplete bone marrow recovery</i>), w populacji pacjentów bez delecji 17p, według kryteriów iwCCL z 2008 roku <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas trwania odpowiedzi (czas od udokumentowanej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) Częstość niewykrywalnej choroby resztkowej (uMRD) w krwi obwodowej oraz szpiku kostnym (odsetek pacjentów z < 1 komórki CLL na 10000 leukocytów) Częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią lub lepszą) Zmniejszenie kategorii obciążenia chorobą pod względem profilaktyki zespołu rozpadu guza (odsetek pacjentów z wysoką kategorią po 3 cyklach wstępnej monoterapii ibrutynibem, w porównaniu z wartością wyjściową) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Bezpieczeństwo 		
Punkty końcowe			
	<p>Interwencja i komparatory</p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: ibrutynib w monoterapii, następnie ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem 		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CAPTIVATE (NCT02910583, publikacje *Wierda 2021, Tam 2022*)

- **Czas leczenia:** ibrutynib w monoterapii podawano przez pierwsze 3 cykle, następnie 12 cykli terapii skojarzonej; cykl trwał 28 dni
- Dawkowanie:
- **Ibrutynib:** podawany doustnie w dawce 420 mg raz dziennie
- **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

Pacjenci otrzymywali również leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania zespołowi rozpadu guza. Po zakończeniu leczenia w fazie FD, pacjenci byli randomizowani do schematów leczenia opartych na wynikach oceny minimalnej choroby resztkowej.

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 i ≤ 70 lat ▪ Uprzednio nieleczone przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) lub chłoniak z małych limfocytów (SLL) wg kryteriów iwCLL z 2008 roku, wymagająca leczenia ▪ Mierzalna choroba węzłowa potwierdzona w tomografii komputerowej (TK) ▪ Stan sprawności: 0 do 2 w skali ECOG ▪ Prawidłowa czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego ▪ Pisemna świadoma zgoda pacjentów na udział w badaniu 				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Znana alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej ▪ Znana alergia na rasbirykację 				
Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Odsetek mężczyzn, n (%)	ECOG, n (%)	Brak delecji 17p, n (%)
IBR+WEN	159	60,0 (33-71)	106 (67%)	0: 110 (69%) 1: 49 (31%)	136 (86%)
Przebieg choroby	<p>W badaniu do fazy FD zakwalifikowano 159 pacjentów, którzy rozpoczęli etap monoterapii ibrutynibem (3 cykle początkowe) – na tym etapie wykluczono 6 (3,8%) pacjentów: 3 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu wycofania zgody, oraz 1 z powodu zgonu. Terapię skojarzoną rozpoczęło 153 (96,2%) pacjentów, wśród nich ogółem 6 (3,9%) zakończyło leczenie przedwcześnie: 2 samym ibrutynibem (z powodu AEs), oraz 4 ibrutynibem i wenetoklaksem (2 z powodu AEs, 1 z powodu transformacji Richtera, 1 z powodu decyzji badacza/AEs). Ostatecznie 147/159 (92%) pacjentów ukończyło pełne 12 cykli leczenia terapią skojarzoną</p>				

Wyniki
Analiza skuteczności

- PFS w ocenie badaczy: 24-miesięczne PFS wynosiło 96% (95% CI: 91%; 98%) u pacjentów bez delecji 17p (n = 136), oraz 95% (95% CI: 90%; 97%) w całej analizowanej populacji (n = 159); mediana nie została osiągnięta
- PFS w ocenie niezależnej komisji: 24-miesięczne PFS wynosiło 91% (95% CI: 84%; 95%) u pacjentów bez delecji 17p (n = 136), oraz 89% (95% CI: 83%; 93%) w całej analizowanej populacji (n = 159); mediana nie została osiągnięta
- OS: w ocenie niezależnej komisji: 24-miesięczne OS wynosiło 98% (95% CI: 93%; 99%) u pacjentów bez delecji 17p (n = 136), oraz 98% (95% CI: 94%; 99%) w całej analizowanej populacji (n = 159); mediana nie została osiągnięta

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym przez Zleceniodawcę dopasowanym porównaniu pośrednim (PFS oraz OS)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CAPTIVATE (NCT02910583, publikacje *Wierda 2021, Tam 2022*)

- W tabeli nie przedstawiono szczegółowych informacji o etapie badania z randomizacją, gdyż w analizach porównania pośredniego Zleceniodawcy wykorzystano jedynie dane z fazy FD tego badania (i to w wariancie jedynie połączonych grup z badaniem *GLOW*).

2.6 Uwaga 6

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia opisu procedury przypisania osób badanych do technologii lub wskazania na brak takiej informacji w badaniach (CLL13) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit c Rozporządzenia).

W tabelarycznej charakterystyce nie przedstawiono opisu procedury dla badania CLL13.

2.6.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Uzupełnioną tabelę z charakterystyką badania *CLL13* przedstawiono w odpowiedzi na uwagę nr 7, poniżej. Informacje dotyczące procedury randomizacji zamieszczono w sekcji „Uwagi” tabeli.

2.7 Uwaga 7

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit f Rozporządzenia).

*W tabelarycznej charakterystyce nie uwzględniono wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach, m.in. w badaniu *CLL13* pominięto czas trwania odpowiedzi (DoR) czy też w badaniu *AMPLIFY* oceny użyteczności stanu zdrowia (EQ-5D-5L).*

2.7.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Uzupełnione tabele z charakterystyką badań *AMPLIFY* oraz *CLL13* przedstawiono w rozdziałach poniżej.

2.7.1.1 Badanie AMPLIFY

*AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024, Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)*

Metodyka

Rodzaj badania Wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Zaślepienie	Brak zaślepienia (<i>open-label</i>)		
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (133 ośrodków w 27 krajach, w tym w Polsce)	Sponsor	<i>AstraZeneca</i>
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> 40,8 miesiąca (zakres: 0-59), DCO 30.04.2024		
Oszacowanie wielkości próby	Pierwszorzędowym punktem końcowym, wykorzystanym przy oszacowaniu wymaganej wielkości próby było PFS, w ocenie BICR dla porównania AKA+WEN vs FCR/BR. Wymagana wielkość próby została określona na po 260 pacjentów dla każdej z grup, oszacowano ją tak, aby pozwolić na uzyskanie 90% mocy w wykrywaniu HR=0,62 dla PFS (test dwustronny, poziom istotności=0,05), przy założeniu odnotowania 188 zdarzeń do czasu analizy końcowej, co odpowiada 61% poprawie mediany PFS: z 44,7 miesiąca dla grupy FCR/BR do 72,1 miesiąca dla AKA+WEN.		
Analiza statystyczna	<p>W głównych analizach skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykorzystano stratyfikowany test log-rank. Rozkład PFS dla każdej z grup podsumowano za pomocą mediany z odpowiadającym 95% przedziałem ufności, oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera. Dla porównania różnic pomiędzy grupami, hazard względny i 95% przedział ufności wyznaczono za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a, ze stratyfikacją względem czynników randomizacji. Autorzy raportowali wartości HR jedynie, jeśli założenie proporcjonalności hazardów zostało spełnione.</p> <p>W ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego, zaplanowano wykonanie analizy końcowej i jednej analizy <i>interim</i>, która powinna nastąpić po wystąpieniu około 141 zdarzeń PFS (ocena BICR) w grupach AKA+WEN i FCR/BR (75% całkowitej liczby zdarzeń wymaganej dla analizy końcowej).</p> <p>W celu kontrolowania ogólnego błędów typu I na poziomie 0,05 dostosowano poziomy alfa dla prowadzonych analiz, przy wykorzystaniu funkcji Lan-DeMets. Wartości wyznaczono, uwzględniając rzeczywistą zaobserwowaną liczbę zdarzeń PFS. Zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności, testowano hipotezę zerową dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS, ocena BICR, dla porównania AKA+WEN vs FCR/BR) – przy wykazaniu istotnych statystycznie różnic w tym zakresie (przyjęta granica istotności dla p 0,0469), 5% alfa realokowano do oceny drugorzędowych punktów końcowych, w ustalonej sekwencji hierarchicznej; natomiast jeśli nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami (z uwzględnieniem zakładanego poziomu istotności), kolejne analizy podsumowywano za pomocą statystyk opisowych. Testowanie hierarchiczne drugorzędowych punktów końcowych prowadzono w następującej kolejności: PFS (ocena BICR) dla porównania AKA+WEN+OBI vs FCR/BR (poziom istotności 0,0248, test dwustronny), odsetek uMRD we krwi obwodowej mierzonej za pomocą cytometrii przepływowej w predefiniowanych punktach czasowych – porównanie AKA+WEN vs FCR/BR (poziom istotności 0,05, test dwustronny), a następnie porównanie AKA+WEN+OBI vs FCR/BR (poziom istotności 0,05, test dwustronny), OS dla porównania AKA+WEN vs FCR/BR (poziom istotności 0,0001, test dwustronny) oraz AKA+WEN+OBI vs FCR/BR (poziom istotności 0,0001, test dwustronny). Nie dostosowano zakresów przedziałów ufności, nie skorygowano zatem poziomów istotności dla porównań wielokrotnych.</p> <p>W ocenie drugorzędowych punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” wykorzystano takie same metody statystyczne, jak dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Różnice pomiędzy grupami w odsetkach ORR i uMRD porównywano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, z dopasowaniem względem czynników randomizacji.</p> <p>Ze względu na fakt, że badanie było prowadzone w trakcie pandemii COVID-19, wykonano predefiniowane analizy wrażliwości dla PFS, EFS (ocena BICR) i OS, z cenzorowaniem zgonów spowodowanych COVID-19.</p> <p>Wykonano predefiniowane analizy PFS (ocena BICR) dla podgrup wyróżnionych względem wybranych cech demograficznych i klinicznych.</p> <p><u>Analiza skuteczności</u>: populacja ITT (<i>intention-to-treat population</i>), tj. populacja wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z przypisaną grupą.</p>		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Analiza bezpieczeństwa: populacja wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek, analizowanych zgodnie z otrzymanym leczeniem.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena BICR, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny [porównanie AKA+WEN vs FCR/BR]

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena BICR, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny [porównanie AKA+WEN vs FCR/BR]^
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena badacza [porównania AKA+WEN vs FCR/BR i AKA+WEN+OBI vs FCR/BR]
- Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD), odsetek pacjentów z uMRD definiowaną jako $<10^{-4}$ (tj. <1 komórka CLL na 10 000 leukocytów) we krwi obwodowej, mierzonej za pomocą cytometrii przepływową w momencie rozpoczęcia 9 cyklu dla grupy AKA+WEN, w momencie rozpoczęcia 10 cyklu dla AKA+WEN+OBI lub 12 tygodni po rozpoczęciu 6 cyklu dla grupy kontrolnej (FCR/BR)^
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny [porównania AKA+WEN vs FCR/BR i AKA+WEN+OBI vs FCR/BR]^
- Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS, z ang. *Event-Free Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej linii leczenia CLL lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena BICR i ocena badacza [porównania AKA+WEN vs FCR/BR i AKA+WEN+OBI vs FCR/BR]
- Odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), definiowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną (CRi), odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (nPR) lub odpowiedzią częściową (PR), ocena BICR i ocena badacza [porównania AKA+WEN vs FCR/BR i AKA+WEN+OBI vs FCR/BR]
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena BICR i ocena badacza [porównania AKA+WEN vs FCR/BR i AKA+WEN+OBI vs FCR/BR]
- Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TTNT, z ang. *Time-To Next Therapy*), definiowany jako czas od randomizacji do rozpoczęcia nieokreślonego w protokole leczenia CLL^

Eksplozacyjne punkty końcowe:

- Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD) mierzona za pomocą sekwencjonowania nowej generacji we krwi obwodowej oraz mierzona za pomocą cytometrii przepływową lub sekwencjonowania nowej generacji w szpiku kostnym
- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*)^, w tym ocena kwestionariuszami EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue, PGIC, PGIS
- Ocena użyteczności stanów zdrowia przy użyciu narzędzia EQ-5D-5L

Pozostałe punkty końcowe:

- Ocena bezpieczeństwa
- Ocena wybranych biomarkerów
- Ocena farmakokinetyki

Punkty
końcowe

^ kluczowy drugorzędowy punkt końcowy;

brak wyników w dostępnych źródłach.

Interwencja i komparatory

Interwencja:

- Akalabrutynib + wenetoklaks (AKA+WEN): AKA w dawce 100 mg dwa razy dziennie podawano w cyklach od 1 do 14, WEN podawano raz dziennie w cyklach od 3 do 14 (przez pierwsze 5 tygodni lek podawano we wzrastających

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

dawkach od 20 mg dziennie do dawki docelowej 400 mg dziennie, kontynuowanej do 14. cyklu, kolejno: 20, 50, 100, 200 i 400 mg)

- Akalabrutynib + wenetoklaks + obinutuzumab (AKA+WEN+OBI): AKA w dawce 100 mg dwa razy dziennie podawano w cyklach od 1 do 14, WEN podawano raz dziennie w cyklach od 3 do 14 (przez pierwsze 5 tygodni lek podawano we wzrastających dawkach od 20 mg dziennie do dawki docelowej 400 mg dziennie, kontynuowanej do 14. cyklu, kolejno: 20, 50, 100, 200 i 400 mg), OBI i.v. w dawce 1000 mg w cyklach od 2 do 7, zgodnie ze standardowym schematem dawkowania (cykl 2.: wlewy w 1, 8 i 15 dniu, cykle 3-7: wlewy w 1 dniu każdego cyklu); pierwsza dawka OBI może zostać podzielona na 100 mg podawane w 1 dniu i 900 mg w 2 dniu

Kontrola:

- Chemoimmunoterapia (wybór badacza spośród następujących: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab [FCR], bendamustyna + rytuksymab [BR] w cyklach od 1 do 6, zgodnie ze standardowym schematem dawkowania

Modyfikacje dawkowania:

- Dopuszczalne modyfikacje dawkowania AKA: 1. poziom: 100 mg BID → 100 mg QD, 2. poziom: 100 mg QD → zakończenie leczenia
- Ponowne zwiększenie dawki AKA po jej redukcji z powodu toksyczności związanej z leczeniem, może nastąpić dopiero po dobrej tolerancji leczenia przez pacjenta (w zredukowanej dawce) przez ≥4 tygodnie, według uznania badacza
- Dopuszczalne modyfikacje dawkowania WEN z powodu toksyczności: u pacjentów, u których przerwano leczenie na >1 tydzień w trakcie pierwszych 5 tygodni (okres stopniowego zwiększania dawki leku) lub >2 tygodnie przy stosowaniu leku w dawce docelowej 400 mg, należy ponownie ocenić ryzyko zespołu rozpadu guza w celu oceny czy ponowne włączenie leku w zredukowanej dawce jest konieczne; po ustąpieniu toksyczności skutkującej redukcją dawki leku, można rozważyć ponowne stopniowe zwiększenie dawki WEN, jeśli pacjent jest w stanie stabilnym przez co najmniej 2 tygodnie, przy ponownym wystąpieniu zdarzenia, chory może kontynuować leczenie w zredukowanej dawce
- Modyfikacje dawkowania WEN: dawka w momencie wstrzymania leczenia 400 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 300 mg, dawka w momencie wstrzymania leczenia 300 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 200 mg, dawka w momencie wstrzymania leczenia 200 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 100 mg, dawka w momencie wstrzymania leczenia 100 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 50 mg, dawka w momencie wstrzymania leczenia 50 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 20 mg, dawka w momencie wstrzymania leczenia 20 mg → ponowne włączenie WEN w dawce 10 mg,
- Dopuszczalne jest opóźnienie podania kolejnej dawki OBI lub trwałe zakończenie jego stosowania w przypadku toksyczności. Zmniejszenie dawki OBI nie jest dozwolone. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie OBI, mogą kontynuować AKA i/lub WEN. Pacjenci, którzy zakończyli stosowanie AKA i WEN, muszą również odstawić OBI.
- Nasilenie toksyczności hematologicznej u pacjentów z wyjściowo obecną cytopenią ocenia się według kryteriów opracowanych przez *National Cancer Institute* (NCI) dla CLL. U chorych z wyjściowo prawidłowym poziomem neutrofilów, płytek krwi i/lub hemoglobiny wykorzystuje się kryteria NCI CTCAE, wersja 5.0.
- Leczenie AKA i/lub WEN może zostać wstrzymane z powodu toksyczności na maksymalnie 28 kolejnych dni. Przy wstrzymaniu leczenia na dłuższy okres, wskazane jest trwałe zakończenie leczenia (w wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ponowne włączenie leczenia, po uzyskaniu zgody monitora medycznego)
- Inne możliwe przyczyny zakończenia leczenia to: wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, zakończenie lub przerwanie badania, wycofanie placówki z uczestnictwa w badaniu, utrata z obserwacji lub zgon chorego
- Modyfikacje dawkowanie w razie występowania toksyczności hematologicznej:
 - Neutropenia 3/4 stopnia z lub bez gorączki i/lub zakażenia, neutropenia 4 stopnia utrzymująca się przez co najmniej 7 dni albo małopłytkowość 3/4 stopnia z lub bez krwawienia: należy wstrzymać leczenie AKA i/lub WEN (w przypadku małopłytkowości, także obinutuzumab, jeśli jest to wskazane), w zależności od sytuacji, można zastosować czynniki wzrostu albo transfuzję płytek krwi (według uznania badacza), po ustąpieniu toksyczności do stopnia ≤1 lub do poziomu wyjściowego (w przypadku małopłytkowości: także po ustąpieniu krwawienia), należy ponownie włączyć leczenie (w poprzednio stosowanej dawce); szczególne zasady postępowania dotyczą powtarzających się przypadków wymienionych zdarzeń
- Modyfikacje dawkowanie w razie występowania toksyczności nie-hematologicznej:

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

- Reakcje związane z wlewem 4 stopnia: trwałe zakończenie stosowania OBI; dopuszczalna jest kontynuacja AKA i WEN
- Reakcje związane z wlewem 3 stopnia występujące przy pierwszym wlewie: utrzymywanie się reakcji 2/3 stopnia przy kolejnych dawkach: pierwszorazowe zdarzenie należy leczyć według uznania badacza, po wystąpieniu 2 kolejnych zdarzeń 3 stopnia należy trwale zakończyć stosowania OBI; dopuszczalna jest kontynuacja AKA i WEN
- Reakcje związane z wlewem 1-2 stopnia: postępowanie według uznania badacza
- Zespół rozpadu guza 3-4 stopnia: przy występowaniu nieprawidłowości laboratoryjnych wskazujących na zespół rozpadu guza, należy wstrzymać podawanie AKA i WEN w kolejnym dniu, jeśli zdarzenie ustąpi w ciągu 24-48h, można ponownie wznowić leczenie w takiej samej dawce jak poprzednia (leczenie OBI należy wstrzymać do czasu kolejnego wyniku badania); przy występowaniu objawów klinicznych lub nieprawidłowości laboratoryjnych wskazujących na zespół rozpadu guza, wymagających wstrzymania leczenia na powyżej 48 godzin, WEN należy włączyć ponownie w dawce zmniejszonej o jeden poziom; przy ponownym włączeniu leczenia należy zastosować profilaktykę zespołu rozpadu guza i zastosować odpowiednie monitorowanie
- Inna toksyczność hematologiczna 3 stopnia, niewymieniona powyżej: należy wstrzymać leczenie AKA i/lub WEN i opóźnić OBI (jeśli dotyczy), po ustąpieniu toksyczności do stopnia ≤ 1 , należy ponownie włączyć leczenie w takiej samej dawce; szczególne zasady postępowania dotyczą powtarzających się zdarzeń
- Inna toksyczność hematologiczna 4 stopnia, niewymieniona powyżej: należy wstrzymać leczenie AKA i/lub WEN i opóźnić OBI, po ustąpieniu toksyczności do stopnia ≤ 1 , należy ponownie włączyć leczenie w dawce zmniejszonej o jeden poziom; szczególne zasady postępowania dotyczą powtarzających się i wybranych rodzajów zdarzeń
- Inna toksyczność hematologiczna 2 stopnia, niewymieniona powyżej: należy wstrzymać leczenie AKA i/lub WEN (i OBI – dla cykli 2-7), po ustąpieniu toksyczności do stopnia ≤ 1 (lub stanu wyjściowego), należy ponownie włączyć leczenie w poprzedniej dawce
- Inna toksyczność hematologiczna 2 stopnia, niewymieniona powyżej: redukcja dawki lub opóźnienie leczenia nie jest wymagane
- Inne sytuacje, w których wstrzymanie leczenia jest uznane za zasadne przez badacza, powinny zostać przedyskutowane z monitorem medycznym.
- U pacjentów z pogorszeniem czynności nerek w trakcie leczenia fludarabiną i cyklofosfamidem (CrCl < 70 ml/min) należy zredukować dawki wymienionych leków. przy CrCl 30-70 ml/min należy rozważyć zmniejszenie dawki fludarabiny do 80% (20 mg/m² dziennie) i cyklofosfamidu do 75% (187 mg/m² dziennie), a przy spadku CrCl do < 30 ml/min, należy zakończyć ich stosowanie. Postępowanie powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi zasadami.

Populacja

Kryteria włączenia

- Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat
- Stan sprawności 0-2 według ECOG
- Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zgodnie z kryteriami diagnostycznymi iwCLL, opublikowanymi w 2018 r.:
 - a. monoklonalne limfocyty B (z ekspresją łańcuchów lekkich kappa lub lambda), wykazujące klonalną ekspresję markerów limfocytów B (CD19, CD20 i CD23) oraz CD5
 - b. prolimfocyty mogą stanowić $< 55\%$ limfocytów we krwi
 - c. obecność $\geq 5 \times 10^9$ limfocytów B na litr (5000/ μ l) we krwi obwodowej (w dowolnym momencie od podstawienia rozpoznania)
- Choroba aktywna wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 r.
 - a. Dowody na postępującą niewydolność szpiku kostnego objawiającą się rozwijającą się lub pogarszającą się niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) i/lub małopłytkowością (PLT $< 100\ 000$ / μ l)
 - b. Masywna (tj. ≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępująca lub objawowa splenomegalia
 - c. Masywne (tj. ≥ 10 cm w największym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

- d. Postępująca limfocytoza ze wzrostem liczby komórek o $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub z czasem podwojenia liczby limfocytów (LDT) < 6 miesięcy. LDT może być obliczony za pomocą regresji liniowej, przez ekstrapolację wartości liczby limfocytów uzyskiwanej w odstępach 2-tygodniowych w okresie obserwacji 2-3 miesięcy. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi $< 30 \times 10^9/l$ ($30\ 000/\mu l$), LDT nie powinien być jedynym parametrem uzasadniającym rozpoczęcie leczenia. Należy wykluczyć również inne przyczyny limfocytozy lub limfadenopatii niezwiązane z CLL (np. zakażenia)
 - e. Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość słabo reagująca na terapię kortykosteroidami
 - f. Objawowe lub czynnościowe zajęcie obszarów pozawęzłowych (np. skóra, płuca, kręgosłup)
 - g. Objawy ogólne (tzw. „objawy B”) udokumentowane w karcie pacjenta wraz z obiektywnymi dowodami, jeśli to możliwe, zdefiniowane jako ≥ 1 z następujących:
 - Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy przy skryningiem
 - Znaczne zmęczenie (stan sprawności oceniony na ≥ 2 wg ECOG; niezdolność do pracy lub wykonywania zwykłych aktywności)
 - Gorączka $> 100,5^\circ F$ ($38,0^\circ C$) utrzymująca się przez ≥ 2 tygodnie, w okresie przed skryningiem, bez oznak zakażenia
 - Nocne poty utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc w okresie przed skryningiem, bez oznak zakażenia
- Spełnienie następujących kryteriów dotyczących parametrów laboratoryjnych:
 - a. Odpowiednia czynność szpiku kostnego, utrzymująca się bez stosowania czynników wzrostu lub wsparcia za pomocą przetoczeń, w ciągu 1 tygodnia przed skryningiem:
 - ANC ≥ 750 komórek/ μl ($0,75 \times 10^9/l$); ANC ≥ 500 komórek/ μl ($0,50 \times 10^9/l$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego przez CLL
 - PLT $\geq 50\ 000$ komórek/ μl ($50 \times 10^9/l$); PLT $\geq 30\ 000$ komórek/ μl ($30 \times 10^9/l$) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego przez CLL
 - b. Aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN
 - c. Bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN, z wyjątkiem przypadków bezpośrednio związanych z zespołem Gilberta
 - d. Oszacowany klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min, obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta (dla mężczyzn: $[140 - \text{wiek}] \times \text{masa [kg]} / [72 \times \text{kreatynina mg/dl}]$; dla kobiet pomnożone przez 0,85); oszacowany klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min u pacjentów wybranych przez badacza do otrzymania schematu FCR w grupie kontrolnej
 - Kobiety aktywne seksualnie i zdolne do rozrodu muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji w trakcie badania oraz przez 2 dni po ostatniej dawce akalabrutynibu, 30 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu, 6 miesięcy po ostatniej dawce fludarabiny lub bendamustyny, 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu lub cyklofosfamidu albo 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu — w zależności od tego, który okres jest dłuższy
 - Mężczyźni aktywni seksualnie muszą wyrazić zgodę na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji wraz z dodatkową metodą barierową (prezerwatywa) w trakcie badania oraz przez 90 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu, obinutuzumabu lub rytuksymabu, lub przez 6 miesięcy po ostatniej dawce fludarabiny, cyklofosfamidu lub bendamustyny — w zależności od tego, który okres jest dłuższy
 - Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na powstrzymanie się od oddawania nasienia podczas udziału w badaniu oraz przez 90 dni po ostatniej dawce wenetoklaksu, obinutuzumabu lub rytuksymabu, lub przez 6 miesięcy po ostatniej dawce fludarabiny, cyklofosfamidu lub bendamustyny — w zależności od tego, który okres jest dłuższy
 - Gotowość i zdolność do uczestniczenia we wszystkich wymaganych ocenach i procedurach przewidzianych w protokole badania, w tym do połknięcia kapsułek i tabletek bez problemów
 - Zdolność do zrozumienia celów i ryzyka związanego z udziałem w badaniu oraz podpisanie formularza świadomej zgody i pozwolenia na przetwarzanie danych osobowych (zgodnie z krajowymi i lokalnymi przepisami dotyczącymi prywatności pacjentów)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Kryteria wykluczenia

- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie CLL (z wyjątkiem kortykosteroidów stosowanych w ramach koniecznej, natychmiastowej interwencji; w ciągu ostatnich 10 dni przed rozpoczęciem leczenia, dopuszczalne są jedynie dawki równoważne ≤ 20 mg prednizonu dziennie)
- Wykrycie delecji 17p lub mutacji *TP53* (w badaniu FISH i kariotypowaniu, wykonanych przez laboratorium centralne)
- Transformacja CLL do agresywnego chłoniaka nieziarniczego (np. transformacja Richtera, białaczka prolimfocytowa lub chłoniak rozlany z dużych komórek B) albo zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę
- Jakiegokolwiek choroba współistniejąca lub uszkodzenie układowo-narządowe ocenione na 4 punkty w skali CIRS-G, dla poszczególnych układów (z wyłączeniem badanej choroby oraz zaburzeń dotyczących następujących narządów: oczu/uszy/nosa/gardła/krtani) lub całkowity wynik CIRS-G >6 punktów
 - Skala CIRS-G służy do ilościowej oceny obciążenia chorobowego u osób starszych (w wieku >65 lat). Choroby współistniejące są oceniane w skali od 0 (brak trudności) do 4 (najcięższe) i obejmują ocenę 14 schorzeń dotyczących: serca, układu naczyniowego, krwiotwórczego, oddechowego, oczu-uszu-nosa-gardła-krtani, górnego przewodu pokarmowego, dolnego przewodu pokarmowego, wątroby-trzustki-drogi żółciowych, nerek, układu moczowo-płciowego, układu mięśniowo-szkieletowego i skóry, układu nerwowego, układu endokrynnego i piersi oraz chorób psychicznych. Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania to 56 punktów, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie chorób.
- Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa
- Potwierdzona postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) w wywiadzie
- Przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku badanego
- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku badanego
Uwaga: jeśli pacjent przeszedł poważny zabieg chirurgiczny, wymagane jest jego wyzdrowienie z jakiegokolwiek toksyczności i/lub powikłań z tym związanych, przed podaniem pierwszej dawki leku badanego
- Inny, wcześniejszy nowotwór złośliwy, który mógłby wpłynąć na przestrzeganie wymagań protokołu przez pacjenta lub zakłócić interpretację uzyskanych wyników, w wywiadzie, z wyjątkiem następujących:
 - a. Wyleczony rak podstawnomórkowy lub rak płaskonabłonkowy skóry albo rak *in situ* szyjki macicy lub rak *in situ* gruczołu krokowego, występujące w dowolnym momencie przed rozpoczęciem badania
 - b. Inne nowotwory niewymienione powyżej, które zostały wyleczone chirurgicznie i/lub radioterapią, a pacjent pozostaje wolny od choroby przez ≥ 3 lata bez konieczności dalszego leczenia
- Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak objawowe zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od skryningu, albo jakiegokolwiek choroba serca z objawami klasy 3 lub 4 według NYHA, obecna podczas badania przesiewowego
Uwaga: pacjenci z kontrolowanym, bezobjawowym migotaniem przedsionków mogą zostać włączeni
- Zespół złego wchłaniania, choroba znacząco wpływająca na czynność przewodu pokarmowego, przebyte resekcji żołądka lub rozległej resekcji jelita cienkiego, które prawdopodobnie wpłyną na wchłanianie, objawowa choroba zapalna jelit, częściowa lub całkowita niedrożność jelit, stan po zabiegach bariatrycznych, w tym operacjach restrykcyjnych
- Otrzymanie szczepionki zawierającej żywego wirusa w ciągu 28 dni od pierwszej dawki leku badanego
- Znane zakażenie HIV w wywiadzie
- Jakiegokolwiek aktywne, istotne zakażenie (np. bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, w tym pacjenci z dodatnim wynikiem testu PCR na obecność DNA cytomegalowirusa)
- Status serologiczny wskazujący na aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C
 - a. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-HBc i ujemnym wynikiem testu dla antygenu powierzchniowego HBs (HBsAg) muszą uzyskać ujemny wynik badania PCR dla DNA HBV, przed randomizacją i wyrazić zgodę na wykonywanie testów DNA PCR w trakcie

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

- badania. Osoby z obecnością HBsAg lub z dodatnim wynikiem testu PCR na obecność DNA HBV będą wykluczone
- b. Pacjenci z obecnymi przeciwciałami anti-HCV muszą uzyskać ujemny wynik badania PCR na obecność RNA HCV, przed randomizacją. Osoby z dodatnim wynikiem badania PCR dla RNA HCV będą wykluczone
- Znana nadwrażliwość lub reakcja anafilaktyczna na badane leki lub ich substancje pomocnicze, inhibitory oksydazy ksantynowej lub rasbirykazy, w wywiadzie
 - Udokumentowany udar lub krwotok wewnątrzczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku badanego
 - Skaza krwotoczna (np. hemofilia, choroba von Willebranda) w wywiadzie
 - Konieczność zastosowania lub aktualne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą warfaryny lub równoważnego antagonisty witaminy K
 - Konieczność leczenia silnym inhibitorem CYP3A. Stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A w ciągu 7 dni od pierwszej dawki leku badanego jest zabronione
 - Karmienie piersią lub ciąża
 - Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym z celem terapeutycznym

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Wynik całkowity w skali CIRS-G, mediana (IQR) [pkt.]	Status delecji 11q, n (%)	Status mutacji <i>IgHV</i> , n (%)
AKA+WEN, N=291	61 (31-84)	178 (61,2%)	2 (1-4)	Obecna: 51 (17,5%) Nieobecna: 238 (81,8%) Brak danych: 2 (0,7%)	Zmutowany: 124 (42,6%) Niezmutowany: 167 (57,4%)
AKA+WEN+OBI< N=286	61 (29-81)	198 (69,2%)	3 (1-4)	Obecna: 56 (19,6%) Nieobecna: 230 (80,4%) Brak danych: 0 (0,0%)	Zmutowany: 117 (40,9%) Niezmutowany: 169 (59,1%)
FCR/BR, N=290	61 (26-86)	183 (63,1%)	2 (1-4)	Obecna: 46 (15,9%) Nieobecna: 242 (83,4%) Brak danych: 2 (0,7%)	Zmutowany: 118 (40,7%) Niezmutowany: 172 (59,3%)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				
Przeptyw chorych	Etap badana	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	FCR/BR	Ogółem
	Skryning	Skryningowi poddano 1141 pacjentów Na tym etapie wykluczono 274 osoby z powodu niespełnienia kryteriów selekcji: <ul style="list-style-type: none"> - 81: choroba o wysokim ryzyku cytogenetycznym - 61: niespełnienie wymagań dotyczących wartości parametrów laboratoryjnych - 34: pacjenci z zakażeniem - 19: liczba punktów w skali CIRS-G >6 lub stan sprawności oceniony na >2 wg ECOG - 16: brak świadomej zgody na udział w badaniu - 13: brak aktywnej choroby - 12: niespełnienie kryteriów rozpoznania CLL - 6: inny, wcześniejszy nowotwór - 2: wcześniejsza terapia CLL - 2: pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową 			

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

- 2: pacjenci z dysfunkcją układu żołądkowo-jelitowego
- 1: otrzymanie szczepionki zawierającej żywego wirusa
- 1: pacjenci z zaburzeniem krzepnięcia krwi
- 1: transformacja Richtera
- 23: inne przyczyny (w tym: związane z COVID-19)

Randomizacja	291	286	290		867
			FCR: 143	BR: 147	
Otrzymanie leczenia (dowolny lek)	291 (100%)	284 (99,3%) ¹	259 (89,3%) ²		834 (96,2%)
Otrzymanie wszystkich przypisanych leków	286 (98,3%)	276 (96,5%)	258 (89,0%)		820 (94,6%)
Ukończenie zaplanowanej terapii	258 (88,7%)	212 (74,1%)	208 (71,7%)		678 (78,2%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	33 (11,3%)	71 (24,8%)	51 (17,6%)		155 (17,9%)
- AEs	23 (7,9%)	59 (20,6%)	30 (10,3%)		112 (12,9%)
- Progresa choroby	3 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)		7 (0,8%)
- Decyzja badacza	3 (1,0%)	5 (1,7%)	12 (4,1%)		20 (2,3%)
- Wycofanie przez pacjenta	2 (0,7%)	4 (1,4%)	3 (1,0%)		9 (1,0%)
- Zgon	1 (0,3%)	2 (0,7%)	6 (2,1%)		9 (1,0%)
- Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)		2 (0,2%)
- Inne	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)		2 (0,2%)
Zakończenie udziału w badaniu	22 (7,6%)	41 (14,3%)	79 (27,2%)		142 (16,4%)
- Zgon	18 (6,2%)	36 (12,6%)	40 (13,8%)		94 (10,8%)
- Wycofanie zgody pacjenta	4 (1,4%)	1 (0,3%)	33 (11,4%)		38 (4,4%)
- Decyzja badacza	0 (0,0%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)		7 (0,8%)
- Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)		1 (0,1%)
- Inne	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)		2 (0,2%)
Kontynuacja udziału w badaniu (DCO 30.04.2024)	269 (92,4%)	245 (85,7%)	211 (72,8%)		725 (83,6%)
Analiza skuteczności	291	286	290		867

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Analiza bezpieczeństwa	291	284	259	834
------------------------	-----	-----	-----	-----

- 1 2 pacjentów nie otrzymało leczenia, w tym jedna osoba zmarła, a u drugiej stwierdzono transformację Richtera.
2 leczenia nie otrzymało 31 pacjentów, w tym 28 osób wycofało zgodę na udział w badaniu, a 3 zostało wycofanych po decyzji badacza.

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności

Analiza w populacji ITT (*Brown 2025*)

Punkt końcowy	AKA+WEN, N=291	AKA+WEN+OBI, N=286	FCR/BR, N=290
			66,5% (59,8%; 72,3%)
36-mies. PFS (95% CI) [%]	76,5% (71,0%; 81,1%)	83,1% (78,1%; 87,1%)	FCR: 68,9% (59,0%; 76,9%) BR: 64,5% (55,1%; 72,3%)
I. zdarzeń	89	56	95 FCR: 38/143 BR: 57/147
mediana PFS [mies.]	NO	NO	47,6 FCR: NO BR: 46,2
PFS, ocena BICR	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87), p=0,004	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)	p < 0,001	
	AKA+WEN vs FCR, HR (95% CI)	0,69 (0,47; 1,03)	
	AKA+WEN vs BR, HR (95% CI)	0,63 (0,45; 0,88)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR, HR (95% CI)	0,47 (0,31; 0,73)	
	AKA+WEN+OBI vs BR, HR (95% CI)	–	
	36-mies. PFS	78,9%	84,8% 66,4%
	I. zdarzeń	78	47 95
	Mediana PFS [mies.]	NO	NO 48,8
	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)	0,58 (0,43; 0,78)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)	–	
uMRD [10 ⁻⁴], ocena we krwi obwodowej za pomocą	Liczba pacjentów, osiągających uMRD – analiza w zdefiniowanych punktach czasowych, n (%)	78 (26,8%)	190 (66,4%) 148 (51,0%)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

cytometrii przepływowej [populacja ITT]	AKA+WEN vs FCR/BR, RR (95% CI)		0,5 (0,4; 0,7); p <0,001	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, RR (95% CI)		1,3 (1,1; 1,5); p <0,001	
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n (%)	100 (34,4 %)	192 (67,1%)	132 (45,5%)
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	87 (29,9 %)	186 (65,0%)	148 (51,0%)
uMRD [10 ⁻⁴], ocena we krwi obwodowej za pomocą cytometrii przepływowej [populacja możliwa do oceny]	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n (%)	100/222 (45,0%)	192/202 (95,0%)	132/181 (72,9%)
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	87/229 (38,0%)	186/197 (94,4%)	148/190 (77,9%)
uMRD [10 ⁻⁶], ocena we krwi obwodowej za pomocą NGS [populacja ITT]	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n (%)	15 (5,2%)	117 (40,9%)	42 (14,5%)
	Wynik niejednoznaczny	3 (1,0%)	7 (2,4%)	15 (5,2%)
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	16 (5,5%)	124 (43,4%)	37 (12,8%)
	Wynik niejednoznaczny	1 (0,3%)	7 (2,4%)	20 (6,9%)
uMRD [10 ⁻⁶], ocena we krwi obwodowej za pomocą NGS [populacja możliwa do oceny]	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n/N (%)	15/178 (8,4%)	117/165 (70,9%)	42/177 (23,7%)
	Wynik niejednoznaczny	3 (1,7%)	7 (4,2%)	15 (8,5%)
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n/N (%)	16/209 (7,7%)	124/178 (69,7%)	37/180 (20,6%)
	Wynik niejednoznaczny	1 (0,5%)	7 (3,9%)	20 (11,1%)
uMRD [10 ⁻⁵], ocena we krwi obwodowej za pomocą NGS	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n (%)	42/178 (23,6%)	140/165 (84,8%)	85/177 (48,0%)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

[populacja możliwa do oceny]	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	41/209 (19,6%)	152/178 (85,4%)	100/180 (55,6%)
uMRD [10 ⁻⁴], ocena we krwi obwodowej za pomocą NGS	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza w momencie zakończenia leczenia, n (%)	66/178 (37,1%)	150/165 (90,9%)	120/177 (67,8%)
[populacja możliwa do oceny]	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	67/209 (32,1%)	166/178 (93,3%)	130/180 (72,2%)
uMRD [10 ⁻⁴], ocena w szpiku kostnym za pomocą cytometrii przepływowej [populacja możliwa do oceny]	Liczba pacjentów osiągniętych uMRD – analiza w zdefiniowanych punktach czasowych, n (%)	49/163 (30,1%)	116/131 (88,6%)	81/124 (65,3%)
	Liczba pacjentów, osiągniętych uMRD – analiza 3 miesiące po zakończeniu leczenia, n (%)	66/166 (39,8%)	104/112 (92,9%)	81/124 (65,3%)
	36-mies. OS (95% CI) [%]	94,1% (90,7%; 96,3%)	87,7% (83,2%; 91,0%)	85,9% (81,0%; 89,6%) FCR: 85,4% BR: 86,4%
	l. zdarzeń	18	37	42 FCR: 22/147 BR: 20/143
	Mediana OS [mies.]	57,8	NO	NO FCR: NO BR: NO
OS	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,33 (0,18; 0,56); p <0,001	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,76 (0,49; 1,18); NS	
	AKA+WEN vs FCR, HR (95% CI)		0,33 (0,17; 0,62)	
	AKA+WEN vs BR, HR (95% CI)		0,35 (0,18; 0,66)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR, HR (95% CI)		0,76 (0,44; 1,34)	
	AKA+WEN+OBI vs BR, HR (95% CI)		0,76 (0,45; 1,31)	
EFS, ocena BICR	36-mies. EFS [%]	75,9%	82,8%	64,5%
	l. zdarzeń	91	58	103
	Mediana EFS	NO	NO	46,2

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,62 (0,47; 0,82)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,41 (0,29; 0,56)	
EFS, ocena ba- dacza	36-mies. EFS	78,0%	84,2%	65,0%
	l. zdarzeń	81	50	100
	Mediana EFS	NO	NO	48,8
	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		–	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		–	
	ORR: n (%) [95% CI]	270 (92,8%) [89.4%, 95.4%]	265 (92,7%) [89.2%, 95.3%]	218 (75,2%) [70.0%, 79.9%]
	ORR – AKA+WEN vs FCR/BR, różnica (95% CI)		17,6 (11,5, 23,6)	
	ORR – AKA+WEN+OBI vs FCR/BR		17,5 (11,4, 23,5)	
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	CR, n (%)	26 (8,9%)	40 (14,0%)	15 (5,2%)
	CRi, n (%)	0 (0,0%)	5 (1,7%)	1 (0,3%)
	nPR, n (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)
	PR, n (%)	243 (83,5%)	220 (76,9%)	201 (69,3%)
	Brak odpowiedzi n (%)	21 (7,2%)	21 (7,3%)	72 (24,8%)
	StD, n (%)	14 (4,8%)	11 (3,8%)	26 (9,0%)
	PD, n (%)	3 (1,0%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)
	Nieemożliwe do oceny, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,0%)
	Nie wykonano oceny, n (%)	4 (1,4%)	8 (2,8%)	41 (14,1%)
	Liczba pacjentów z od- powiedzią i następującą progresją lub zgonem n (%)	76 (28,1%)	40 (15,1%)	74 (33,9%)
	Progresja – n (%)	68 (25,2%)	19 (7,2%)	57 (26,1%)
	Zgon bez progresji – n (%)	8 (3,0%)	21 (7,9%)	17 (7,8%)
	DoR, ocena BICR	N	N=270	N=265
l. zdarzeń		76	40	74
Mediana DoR (IQR) [95% CI:] [mies.]		50,4 (35,0-NDO) [48,5, NDO]	NO (49,0-NDO) [NDO, NDO]	47,6 (31,3-NDO) [44,0, NDO]

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,74 (0,53; 1,02)		
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		–		
Pacjenci z od- powiedzią utrzymującą się przez okre- ślony czas [%]	6 mies.	98,5%	98,1%	98,6%	
	12 mies.	97,0%	94,7%	91,9%	
	18 mies.	92,4%	92,7%	87,9%	
	24 mies.	88,0%	91,0%	81,7%	
	30 mies.	81,4%	90,6%	76,9%	
	36 mies.	73,6%	87,9%	68,7%	
	ORR: n (%) [95% CI]	282 (96,9%) [94,4%, 98,5%]	275 (96,2%) [93,4%, 98,0%]	238 (82,1%) [77,3%, 86,2%]	
	ORR – AKA+WEN vs FCR/BR, różnica (95% CI)		14,8 (10,0, 20,0)		
	ORR – AKA+WEN+OBI vs FCR/BR		14,1 (9,0, 19,4)		
Odpowiedź na leczenie, ocena badacza	CR, n (%)	40 (13,7%)	69 (24,1%)	24 (8,3%)	
	CRi, n (%)	3 (1,0%)	4 (1,4%)	6 (2,1%)	
	nPR, n (%)	11 (3,8%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	
	PR, n (%)	228 (78,4%)	201 (70,3%)	206 (71,0%)	
	Brak odpowiedzi n (%)	9 (3,1%)	11 (3,8%)	52 (17,9%)	
	StD, n (%)	7 (2,4%)	8 (2,8%)	14 (4,8%)	
	PD, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Niemożliwe do oceny, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Nie wykonano oceny, n (%)	2 (0,7%)	3 (1,0%)	38 (13,1%)	
	Liczba pacjentów z od- powiedzią i następującą progresją lub zgonem n (%)	73 (25,9%)	39 (14,2%)	83 (34,9%)	
	Progresja – n (%)	65 (23,0%)	14 (5,1%)	62 (26,1%)	
	Zgon bez progresji – n (%)	8 (2,8%)	25 (9,1%)	21 (8,8%)	
	DoR, ocena badacza	N	N=282	N=275	N=238
		Media Mediana DoR (IQR) [95% CI:] [mies.]na	NC (36,1-NDO) [49,7, NDO}	NO (NDO-NDO) [NDO, NDO]	48,6 (31,3-NDO) [41,5, NDO]
	6 mies.	97,9%	97,1%	97,0%	

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

	12 mies.	96,4%	93,4%	90,8%
Pacjenci z odpowiedzią utrzymującą się przez określony czas [%]	18 mies.	94,2%	91,4%	86,7%
	24 mies.	89,6%	89,8%	80,9%
	30 mies.	83,7%	89,4%	75,5%
	36 mies.	76,0%	87,2%	67,2%

Analiza skorygowana o zgony związane z COVID-19 (*Brown 2025*)

	Punkt końcowy	AKA+WEN, N=291	AKA+WEN+OBI, N=286	FCR/BR, N=290
PFS, ocena BICR	l. zdarzeń	81	31	77
	Mediana PFS [mies.]	NDO	NDO	49,2
	36-mies. PFS	78,8%	91,5%	72,0%
	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,71 (0,52; 0,98), p=0,0356	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,26 (0,17; 0,39); p <0,0001	
	OS	l. zdarzeń	8	12
OS	Mediana OS [mies.]	57,8	NO	NO
	36-mies. OS	97,5%	96,2%	93,7%
	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,27 (0,11; 0,60)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,47 (0,22; 0,95)	

Analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu mutacji *IgHV* (*Brown 2025*)
Pacjenci ze zmutowanym *IgHV*

	Punkt końcowy	AKA+WEN, N=124	AKA+WEN+OBI, N=117	FCR/BR, N=118
PFS, ocena BICR	36-mies. PFS	86,0%	83,6%	79,9%
	l. zdarzeń	28	20	28
	Mediana PFS [mies.]	NO	NO	NO
	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,67 (0,39; 1,14)	
	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)		0,58 (0,32; 1,02)	

Pacjenci z niezmutowanym *IgHV*

	Punkt końcowy	AKA+WEN, N=167	AKA+WEN+OBI, N=169	FCR/BR, N=172
PFS, ocena BICR	36-mies. PFS	68,9%	82,8%	56,8%
	l. zdarzeń	61	36	67

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Mediana PFS [mies.]	51,5	NO	43,3
AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)	0,69 (0,48; 0,97)		
AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)	-		

Analiza w podgrupach (*Brown 2025*)

PFS, ocena BICR (porównanie AKA+WEN vs FCR/BR)

	Podgrupa	AKA+WEN, N=291	FCR/BR, N=290	AKA+WEN vs FCR/BR, HR (95% CI)
	<u>Ogółem</u>	89/291	95/290	0,65 (0,49; 0,87)
Wiek	≤65 lat	66/212	61/213	0,80 (0,56; 1,13)
	>65 lat	23/79	34/77	0,47 (0,27; 0,79)
Status mutacji <i>IgHV</i>	Zmutowany	28/124	28/118	0,67 (0,39; 1,14)
	Niezmutowany	61/167	67/172	0,69 (0,48; 0,97)
Stopień wg klasyfikacji Rai'a	Wysokie ryzyko (≥3)	47/137	45/127	0,68 (0,44; 1,00)
	Niewysokie ryzyko (<3)	42/154	50/163	0,67 (0,44; 1,00)
Region geo- graficzny	Ameryka Płn.	16/50	14/50	0,71 (0,35; 1,48)
	Europa	55/184	67/183	0,61 (0,43; 0,87)
	Inne	18/57	14/57	0,95 (0,47; 1,95)
Płeć	Płeć męska	57/178	64/183	0,66 (0,46; 0,95)
	Płeć żeńska	32/113	31/107	0,72 (0,44; 1,18)
Rasa	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Ala- ski	1/1	0/1	NO (NDO; NDO)
	Azjatycka	¼	3/18	NO (NDO; NDO)
	Czarna lub Afroameryka- nie	0/3	4/7	NO (NDO; NDO)
	Rdzenni mieszkańcy Ha- wajów lub innych wysp Pacyfiku	0/0	1/2	NO (NDO; NDO)
	Biała	83/265	86/252	0,69 (0,51; 0,93)
	Wiele ras	0/0	0/0	NO (NDO; NDO)
	Brak danych	4/18	1/10	NO (NDO; NDO)
Przynależność etniczna	Hiszpańska lub Latyno- ska	9/21	8/19	NO (NDO; NDO)
	Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	76/246	84/256	0,69 (0,51; 0,94)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

	Brak danych	4/24	3/15	NO (NDO; NDO)
Stan sprawności wg ECOG	≤1	78/262	84/262	0,68 (0,50; 0,93)
	2	10/28	11/26	0,55 (0,23; 1,31)
	Brak danych	1/1	0/2	NO (NDO; NDO)
Status delekcji 11q	Obecna	18/51	24/46	0,44 (0,24; 0,82)
	Nieobecna	70/238	71/242	0,75 (0,54; 1,04)
	Brak danych	1/2	0/2	NO (NDO; NDO)
Kariotyp złożony	Tak	11/45	12/42	0,50 (0,22; 1,15)
	Nie	74/230	71/217	0,77 (0,56; 1,07)
	Brak danych	4/16	12/31	NO (NDO; NDO)
Status ekspresji CD38	Tak	20/67	21/60	0,57 (0,30; 1,05)
	Nie	37/123	39/132	0,79 (0,50; 1,24)
	Brak danych	32/101	35/98	0,63 (0,39; 1,01)
Status ekspresji ZAP-70	Tak	30/95	38/89	0,45 (0,28; 0,73)
	Nie	27/95	22/102	1,10 (0,62; 1,94)
	Brak danych	32/101	35/99	0,63 (0,39; 1,02)

PFS, ocena BICR (porównanie AKA+WEN+OBI vs FCR/BR)

	Podgrupa	AKA+WEN+OBI, N=286	FCR/BR, N=290	AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, HR (95% CI)
	<u>Ogółem</u>	56/286	95/290	0,42 (0,30; 0,59)
Wiek	≤65 lat	35/210	61/213	0,41 (0,27; 0,62)
	>65 lat	21/76	34/77	0,48 (0,27; 0,82)
Status mutacji <i>IgHV</i>	Zmutowany	20/117	28/118	0,58 (0,32; 1,02)
	Niezmutowany	38/169	67/172	nie raportowano
Stopień wg klasyfikacji Rai'a	Wysokie ryzyko (≥3)	22/116	45/127	0,35 (0,20; 0,57)
	Niewysokie ryzyko (<3)	34/170	50/163	nie raportowano
Region geograficzny	Ameryka Płn.	7/51	14/50	nie raportowano
	Europa	37/179	67/183	0,44 (0,29; 0,65)
	Inne	12/56	14/57	0,52 (0,23; 1,15)
Płeć	Płeć męska	43/198	64/183	nie raportowano
	Płeć żeńska	13/88	31/107	0,38 (0,19; 0,71)
Rasa	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0/0	0/1	NO (NDO; NDO)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

	Azjatycka	1/9	3/18	NO (NDO; NDO)
	Czarna lub Afroamerykanie	1/11	4/7	NO (NDO; NDO)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Pacyfiku	0/0	1/2	NO (NDO; NDO)
	Biała	50/248	86/252	nie raportowano
	Wiele ras	0/2	0/0	NO (NDO; NDO)
	Brak danych	4/16	1/10	NO (NDO; NDO)
Przynależność etniczna	Hiszpańska lub Latynoska	3/15	8/19	NO (NDO; NDO)
	Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	49/250	84/256	nie raportowano
	Brak danych	4/21	3/15	NO (NDO; NDO)
Stan sprawności wg ECOG	≤1	52/272	84/262	nie raportowano
	2	4/14	11/26	NO (NDO; NDO)
	Brak danych	0/0	0/2	NO (NDO; NDO)
Status delecji 11q	Obecna	14/56	24/46	0,28 (0,14; 0,54)
	Nieobecna	42/230	71/242	nie raportowano
	Brak danych	0/0	0/2	NO (NDO; NDO)
Kariotyp złożony	Tak	11/46	12/42	0,53 (0,23; 1,22)
	Nie	43/223	71/217	nie raportowano
	Brak danych	2/17	12/31	NO (NDO; NDO)
Status ekspresji CD38	Tak	18/70	21/60	0,47 (0,24; 0,89)
	Nie	20/116	39/132	0,45 (0,26; 0,77)
	Brak danych	18/100	35/98	0,33 (0,18; 0,58)
Status ekspresji ZAP-70	Tak	20/92	38/89	0,32 (0,18; 0,54)
	Nie	18/93	22/102	0,73 (0,38; 1,38)
	Brak danych	18/101	35/99	0,33 (0,18; 0,58)

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (*Brown 2025*)

Zdarzenie niepożądane	AKA+WEN, N=291	AKA+WEN+OBI, N=284	FCR/BR, N=259
AEs ogółem	270 (92,8%)	269 (94,7%)	236 (91,1%)
AEs ≥3 stopnia	156 (53,6%)	197 (69,4%)	157 (60,6%)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia AKA	7,6%	13,7%	nd.
AEs prowadzące do zakończenia leczenia (dowolny badany lek)	23 (7,9%)	57 (20,1%)	28 (10,8%)
AEs prowadzące do redukcji dawki (dowolny badany lek)	14,1%	20,8%	11,2%
SAEs	72 (24,7%)	109 (38,4%)	71 (27,4%)
SAEs prowadzące do zgonu	10 (3,4%)	17 (6,0%)	9 (3,5%)
SAEs prowadzące do zgonu związanego z COVID-19	8 (2,7%)	15 (5,3%)	7 (2,7%)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (*Brown 2025*)

Zdarzenie niepożądane	AKA+WEN, N=291		AKA+WEN+OBI, N=284		FCR/BR, N=259	
	dowolny stopień	w ≥3 stopniu	dowolny stopień	w ≥3 stopniu	dowolny stopień	w ≥3 stopniu
Neutropenia	90 (30,9%)	78 (26,8%)	114 (40,1%)	100 (35,2%)	99 (38,2%)	84 (32,4%)
Biegunka	95 (32,6%)	5 (1,7%)	103 (36,3%)	4 (1,4%)	28 (10,8%)	1 (0,4%)
Ból głowy	102 (35,1%)	4 (1,4%)	80 (28,2%)	1 (0,4%)	20 (7,7%)	1 (0,4%)
Nudności	43 (14,8%)	0 (0,0%)	62 (21,8%)	2 (0,7%)	93 (35,9%)	0 (0,0%)
Reakcje związane z wlewem	0 (0,0%)	0 (0,0%)	56 (19,7%)	6 (2,1%)	85 (32,8%)	9 (3,5%)
COVID-19	55 (18,9%)	8 (2,7%)	58 (20,4%)	19 (6,7%)	6 (2,3%)	4 (1,5%)
Zmęczenie	43 (14,8%)	1 (0,3%)	41 (14,4%)	0 (0,0%)	35 (13,5%)	2 (0,8%)
Gorączka	17 (5,8%)	1 (0,3%)	44 (15,5%)	5 (1,8%)	47 (18,1%)	6 (2,3%)
Stłuczenia (<i>contusion</i>)	40 (13,7%)	0 (0,0%)	44 (15,5%)	0 (0,0%)	4 (1,5%)	0 (0,0%)
Ból stawów	37 (12,7%)	3 (1,0%)	31 (10,9%)	1 (0,4%)	9 (3,5%)	0 (0,0%)
Wysypka	24 (8,2%)	1 (0,3%)	34 (12,0%)	1 (0,4%)	18 (6,9%)	1 (0,4%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	18 (6,2%)	16 (5,5%)	29 (10,2%)	29 (10,2%)	27 (10,4%)	22 (8,5%)
Zaparcia	19 (6,5%)	1 (0,3%)	23 (8,1%)	0 (0,0%)	31 (12,0%)	1 (0,4%)
Małopłytkowość	13 (4,5%)	4 (1,4%)	24 (8,5%)	17 (6,0%)	33 (12,7%)	22 (8,5%)
Wymioty	16 (5,5%)	0 (0,0%)	19 (6,7%)	0 (0,0%)	31 (12,0%)	0 (0,0%)
Ból pleców	31 (10,7%)	2 (0,7%)	19 (6,7%)	0 (0,0%)	14 (5,4%)	1 (0,4%)
Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	21 (7,2%)	16 (5,5%)	35 (12,3%)	33 (11,6%)	7 (2,7%)	7 (2,7%)
Świąd	32 (11,0%)	0 (0,0%)	13 (4,6%)	0 (0,0%)	14 (5,4%)	0 (0,0%)
Gorączka neutropeniczna	5 (1,7%)	5 (1,7%)	7 (2,5%)	7 (2,5%)	24 (9,3%)	24 (9,3%)
Niedokrwistość	20 (6,9%)	11 (3,8%)	13 (4,6%)	6 (2,1%)	25 (9,7%)	17 (6,6%)

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, AESI (*Brown 2025*)
Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

Zdarzenie niepożądane	AKA+WEN, N=291		AKA+WEN+OBI, N=284		FCR/BR, N=259	
	dowolny stopień	w ≥3 stopniu	dowolny stopień	w ≥3 stopniu	dowolny stopień	w ≥3 stopniu
Dowolne AESI	222 (76,3%)	136 (46,7%)	242 (85,2%)	188 (66,2%)	185 (71,4%)	141 (54,4%)
Zdarzenie sercowe (dowolne)	27 (9,3%)	5 (1,7%)	34 (12,0%)	7 (2,5%)	9 (3,5%)	3 (1,2%)
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	2 (0,7%)	1 (0,3%)	6 (2,1%)	2 (0,7%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)
Tachyarytmia komorowa	2 (0,7%)	0 (0,0%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nadciśnienie	12 (4,1%)	8 (2,7%)	11 (3,9%)	6 (2,1%)	7 (2,7%)	2 (0,8%)
Krwawienie (dowolne)	94 (32,3%)	3 (1,0%)	86 (30,3%)	6 (2,1%)	11 (4,2%)	1 (0,4%)
Poważny krwotok (<i>Major hemorrhage</i>)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	8 (2,8%)	6 (2,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
Neutropenia	108 (37,1%)	94 (32,3%)	143 (50,4%)	131 (46,1%)	132 (51,0%)	112 (43,2%)
Zakażenie	148 (50,9%)	36 (12,4%)	153 (53,9%)	67 (23,6%)	82 (31,7%)	26 (10,0%)
Kolejny nowotwór pierwotny	15 (5,2%)	5 (1,7%)	12 (4,2%)	5 (1,8%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)
Kolejny nowotwór pierwotny, z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry	8 (2,7%)	5 (1,7%)	7 (2,5%)	4 (1,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Zespół lizy guza	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	8 (3,1%)	8 (3,1%)

COVID-19 (*Brown 2025*)

Zdarzenie	AKA+WEN, N=291	AKA+WEN+OBI, N=284	FCR/BR, N=259
Dowolny przypadek potwierdzonego/podejrzewanego COVID-19	64 (22,0%)	69 (24,3%)	10 (3,9%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	62 (21,3%)	68 (23,9%)	10 (3,9%)
– COVID-19	55 (18,9%)	58 (20,4%)	6 (2,3%)
– Zapalenie płuc COVID-19	21 (7,2%)	35 (12,3%)	7 (2,7%)
– Podejrzenie COVID-19	3 (1,0%)	3 (1,1%)	1 (0,4%)
– Zespół pocovidowy	1 (0,3%)	4 (1,4%)	0 (0,0%)
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
– Dodatni wynik testu wykrywającego SARS-CoV-2	2 (0,7%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Zgony

Zgony z dowolnej przyczyny w trakcie badania (dane dla populacji ITT) wystąpiły u 18 pacjentów w grupie AKA+WEN, 37 chorych w grupie AKA+WEN+OBI i 42 pacjentów w grupie FCR/BR. Zgony spowodowane COVID-19 podczas badania raportowano kolejno u 10, 25 i 21 chorych. 48 spośród 56 zgonów związanych z COVID-10 wystąpiło w 2020 (n=13) i 2021 roku (n=35).

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: otrzymujących kolejno akalabrutynib + wenetoklaks (AKA+WEN), akalabrutynib + wenetoklaks + obinutuzumab (AKA+WEN+OBI) lub chemoimmunoterapię (wybór badacza spośród następujących: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab [FCR], bendamustyna + rytuksymab [BR], przy uwzględnieniu

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

AMPLIFY, ACE-CL-311 (publikacja *Brown 2025*, dokument *EPAR Calquence 2025*, doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, *Ghia 2025* i *Brown 2025a*; NCT03836261)

możliwości zastosowania schematu leczenia u danego chorego [leczenie FCR zostało ograniczone do pacjentów w wieku ≤ 65 lat, z klirensem kreatyniny ≥ 70 ml/min]; zgodnie z planem, udział każdego ze schematów w grupie kontrolnej powinien wynieść około 50%). Randomizacja centralna, prowadzona przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych lub sieciowych (*voice-response/Web-based response system*), ze stratyfikacją względem wieku (≤ 65 vs > 65 lat), statusu mutacji *IgHV* (zmutowany vs niezmutowany), stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai (0 do II [niskie lub pośrednie ryzyko progresji choroby] vs III lub IV [wysokie ryzyko]) oraz regionu geograficznego (Europa vs Ameryka Płn. vs inne).

- *Crossover* pomiędzy grupami nie jest dozwolony.
- Wszystkie przedstawione informacje dotycząc kohorty globalnej. Dodatkowo, w badaniu zaplanowano ocenę odrębnej kohorty chińskiej, jednak dotychczas nie opublikowano wyników takiej analizy (do kohorty globalnej włączano również pacjentów rekrutowanych w wybranych ośrodkach chińskich).
- Najnowsze informacje dotyczące metodyki badania *AMPLIFY* odnaleziono w protokole badania, wersja 7.0, umieszczonym jako załącznik do publikacji *Brown 2025*. Najważniejsze poprawki, względem wcześniejszych wersji protokołu dotyczyły: zmiany czasu trwania leczenia AKA i WEN (leczenie o ustalonym czasie trwania, równym 14 cykli AKA i 12 cykli WEN, poprawka wprowadzona ze względu na pojawiające się w trakcie opracowywania protokołu, nowe informacje dotyczące optymalnego leczenia CLL, wskazujące m.in. na korzyści ze stosowania schematów leczenia o ustalonym czasie trwania), zmiany w harmonogramie prowadzonych ocen oraz zmiany zakładanej wartości HR dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS w ocenie BICR, porównanie AKA+WEN vs FCR/BR) z 0,65 na 0,62 (określone w oparciu o wyniki innych badań klinicznych, przy dodatkowym uwzględnieniu wpływu zgonów związanych z COVID-19). Ponadto, zaktualizowano plany dotyczące analizy *interim* i analizy końcowej, tak aby odpowiadały nowo oszacowanemu HR. Dodatkowo, w momencie analizy końcowej dla PFS, zaplanowano wykonanie analizy daremności (*futility*) dla OS.
- Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez obecności mutacji *TP53* albo delecji 17p. Takie ograniczenie jest podyktowane wyborem leczenia stosowanego w grupie kontrolnej – wśród pacjentów z CLL i wysokim ryzykiem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja *TP53*) standardem postępowania jest terapia inhibitorem kinazy Bcrtona lub leczenie z udziałem wenetoklaksu, a stosowanie chemioimmunoterapii FCR lub BR nie jest zalecane, ze względu na osiągnięcie gorszych wyników leczenia w porównaniu do nowych terapii celowanych.
- Źródła danych: publikacja *Brown 2025* (publikacja główna: analiza skuteczności i bezpieczeństwa; dla mediany *follow-up* 40,8 miesiąca [zakres: 0-59]; DCO 30.04.2024; informacje dotyczące metodyki badania [najważniejsze informacje przedstawione są w tekście głównym publikacji, ponadto, w załączniku zamieszczono pełny protokół badania *AMPLIFY*, w którym dostępne są szczegółowe dane dotyczące metodyki badania; wersja 7.0]), dokument *EPAR Calquence 2025* (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla produktu Calquence, w którym podsumowano przebieg procedury dotyczącej rozszerzenia wskazań do stosowania akalabrutynibu, w ramach której szczegółowej ocenie poddano badanie *AMPLIFY*; na potrzeby analizy własnej wykorzystano dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej [DCO 30.04.2024], zaktualizowane wyniki dla wybranych punktów końcowych [DCO 30.10.2024] oraz uzupełniające informacje odnośnie metodyki badania), doniesienia konferencyjne: *Brown 2024*, abstrakt + prezentacja (dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej; DCO 30.04.2024), *Ghia 2025*, abstrakt + poster (dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej – szczegółowa analiza MRD i wpływu utrzymywania się choroby resztkowej na wyniki kliniczne; DCO 30.04.2024) oraz *Brown 2025a*, abstrakt + poster (dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji głównej – szczegółowa ocena występowania COVID-19; DCO 30.04.2024).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.7.1.2 Badanie CLL13

CLL13 (NCT02950051, publikacje <i>Eichhorst 2023</i> , <i>Fürstenau 2024</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	159 (10 krajów)	Sponsor	University of Cologne (przez German CLL Study Group)
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediana 38,8 (IQR: 32,7; 46,1) (analiza główna, <i>Eichhorst 2023</i>) ▪ mediana 50,7 (44,6; 57,9) (analiza uaktualniona, <i>Fürstenau 2024</i>) 		
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dla punktu końcowego niewykrywalna MRD w 15. miesiącu: <ul style="list-style-type: none"> • Założono różnicę 20 punktów procentowych w odsetku pacjentów osiągających niewykrywalną MRD (30% vs 50%). • Obliczenia oparto na mocy statystycznej 80% oraz $\alpha = 0,025$ (dwustronnie). • Wykorzystano test CMH z odpowiednią stratyfikacją. ▪ Dla punktu końcowego PFS (<i>progression-free survival</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Założono, że obserwacja 213 zdarzeń (progresji lub zgonu) pozwoli na wykrycie HR = 0,65 z mocą 80%. • Przewidziano analizę tymczasową po 138 zdarzeniach lub po 61 miesiącach od randomizacji pierwszego pacjenta. <p>W związku z czteroramienną strukturą badania, docelowo zrekrutowano 920 pacjentów (po ok. 230 w każdej grupie), aby zapewnić odpowiednią moc badania (80%) do wykrycia różnic w pierwszorzędowych punktach końcowych</p>		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozdzielony poziom istotności (<i>alpha split</i>): dla każdego z dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych przyjęto dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,025$, co pozwalało na kontrolę całkowitego błędu typu I na poziomie 5%. ▪ Test Cochran–Mantel–Haenszel (CMH): użyty do oceny różnic w częstości niewykrywalnej MRD w 15. miesiącu pomiędzy grupami, z uwzględnieniem stratyfikacji według wieku (≤ 65 lat vs > 65 lat) oraz stadium Binet. ▪ Test log-rank (dwustronny): zastosowany do porównania PFS pomiędzy schematami terapeutycznymi. Również uwzględniono stratyfikację względem wieku i stadium Binet. ▪ Funkcja wydatkowania alfa Lan–DeMets z granicą O’Brien–Fleminga: zastosowana w analizie wstępnej (interim) PFS w celu kontroli skumulowanego poziomu błędu typu I. W momencie wystąpienia 93 zdarzeń (spośród zakładanych 213) osiągnięto wartość graniczną dla przerwania badania ($P \leq 0,000393$). ▪ Hierarchiczna procedura testowania: zastosowano ją do analizy skuteczności, zapewniając kontrolę nad błędem pierwszego rodzaju podczas testowania wielokrotnych hipotez. ▪ Populacje do analiz: <ul style="list-style-type: none"> • Populacja ITT (intention-to-treat): obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów; użyta w analizach skuteczności. • Populacja bezpieczeństwa: obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia; stosowana w analizach zdarzeń niepożądanych. 		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL13 (NCT02950051, publikacje Eichhorst 2023, Fürstenau 2024)

- niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (MRD) we krwi obwodowej w 15. miesiącu (próg odcięcia: 10^{-4}), dla porównania WEN+OBI vs FCR/BR
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy, dla porównania WEN+OBI vs FCR/BR

Drugorzędowe punkty końcowe:

- niewykrywalna MRD w miesiącu 15 dla pozostałych porównań
- PFS dla pozostałych porównań
- niewykrywalna MRD w miesiącach 2, 9, 12
- niewykrywalna MRD w szpiku kostnym
- odpowiedź na leczenie (ogólna i całkowita)
- czas trwania odpowiedzi wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią
- przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od zdarzeń (*event-free survival*, zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji, rozpoczęcia następnego leczenia w CLL, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny)
- czas do następnego leczenia CLL
- jakość życia (kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-CLL16)
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- Chemoimmunoterapia (FCR/BR)
 - Liczba pacjentów: 229
 - Schemat leczenia (FCR lub BR) zależny od wieku pacjenta:
 - Pacjenci ≤ 65 lat (schemat FCR):
 - Fludarabina: 25 mg/m² i.v., dni 1–3
 - Cyklofosfamid: 250 mg/m² i.v., dni 1–3
 - Rytuksymab:
 - 375 mg/m² i.v. w cyklu 1, dzień 1
 - 500 mg/m² i.v. w cyklach 2–6, dzień 1
 - Liczba cykli: 6 (każdy 28 dni)
 - Pacjenci >65 lat (schemat BR):
 - Bendamustyna: 90 mg/m² i.v., dni 1–2
 - Rytuksymab – jak powyżej
 - Liczba cykli: 6 (28-dniowych)
- Wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R)
 - Liczba pacjentów: 237
 - Wenetoklaks:
 - Dawka docelowa: 400 mg p.o. dziennie
 - Po 5-tygodniowej fazie narastania dawki (*ramp-up*) trwającej od 22 dnia 1 cyklu do końca cyklu 2
 - stosowany przez 10 cykli (28-dniowych), od cyklu 2 do 12
 - Rytuksymab:
 - 375 mg/m² i.v. w cyklu 1, dzień 1
 - 500 mg/m² i.v. w cyklach 2–6, dzień 1
 - Liczba cykli: 6 (28-dniowych)
- Wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI)
 - Liczba pacjentów: 229

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL13 (NCT02950051, publikacje Eichhorst 2023, Fürstenau 2024)

- Wenetoklaks: jak w ramieniu WEN+R (po fazie narastania dawki, 400 mg p.o. przez 10 cykli, do 12 cyklu)
- Obinutuzumab:
 - Cykl 1:
 - 100 mg i.v. dzień 1
 - 900 mg i.v. dzień 2
 - 1000 mg i.v. dni 8 i 15
 - Cykle 2–6: 1000 mg i.v. dzień 1
- Wenetoklaks + Obinutuzumab + Ibrutynib (IBR+WEN+OBI)
 - Liczba pacjentów: 231
 - Wenetoklaks: jak w ramieniu WEN+OBI (stosowany do cyklu 12)
 - Obinutuzumab: jak w ramieniu WEN+OBI (stosowany do cyklu 6)
 - Ibrutynib:
 - 420 mg p.o. dziennie od cyklu 1, dzień 1
 - Kontynuowany do momentu:
 - dwukrotnego potwierdzenia niewykrywalnego MRD, lub
 - do 36 cykli, lub
 - wystąpienia działań niepożądanych
 - Maksymalna długość terapii ibrutynibem: do 36 cykli (3 lata)
 - Minimalna długość terapii ibrutynibem: do osiągnięcia niewykrywalnej MRD– w krwi obwodowej i szpiku w ≥ 2 kolejnych pomiarach

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowana przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL z 2008 roku. ▪ Wiek co najmniej 18 lat. ▪ Przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy. ▪ Zdolność i chęć do wyrażenia świadomej zgody na piśmie oraz do przestrzegania harmonogramu wizyt w badaniu i innych wymogów protokołu. ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego, wyrażona liczbą płytek krwi $>30 \times 10^9/l$ (chyba że małopłytkowość jest bezpośrednio skutkiem nacieku CLL w szpiku kostnym, potwierdzonego biopsją szpiku kostnego). ▪ Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 70 ml/min, zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiorce moczu, obliczony według zmodyfikowanego wzoru Cockcrofta i Gaulta lub inną równie dokładną metodą. ▪ Odpowiednia czynność wątroby, wyrażona stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN (górną granicą normy) oraz aktywnością AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN dla danego ośrodka, chyba że jest to bezpośrednio związane z CLL pacjenta lub z Zespołem Gilberta. ▪ Ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (antygen HBs ujemny i przeciwciała anti-HBc ujemne; pacjenci z dodatnim wynikiem anti-HBc mogą zostać włączeni, jeśli wynik badania PCR na obecność HBV DNA jest ujemny, a badanie PCR HBV DNA jest wykonywane co miesiąc aż do 12 miesięcy po ostatnim cyklu leczenia), ujemny wynik badania na obecność RNA wirusa zapalenia wątroby typu C w ciągu 6 tygodni przed rejestracją. ▪ Stopień sprawności według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie swoiste dla CLL (z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami z powodu koniecznej natychmiastowej interwencji; w ciągu ostatnich 10 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania dozwolone są jedynie dawki równoważne do 20 mg prednizolonu).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL13 (NCT02950051, publikacje Eichhorst 2023, Fürstenau 2024)

- Transformacyjna postać CLL (transformacja Richtera).
- Niewyrównana hemoliza, zdefiniowana jako postępujący spadek stężenia hemoglobiny pomimo podawania prednizolonu lub dożylnych immunoglobulin (IVIg) z powodu hemolizy. Wcześniejsze leczenie rytuksymabem, nawet z innych wskazań niż CLL, jest niedozwolone.
- Wykryta delecja del(17p) lub mutacja genu TP53.
- Pacjenci z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) w wywiadzie.
- Jakakolwiek choroba współistniejąca lub upośledzenie czynności układu narządów ocenione na 4 punkty w pojedynczej kategorii skali CIRS (Skala Skumulowanej Oceny Chorób) (z wyłączeniem układu narządów oczu/uszy/nos/gardło/krtani), łączny wynik w skali CIRS powyżej 6 punktów lub jakakolwiek inna choroba zagrażająca życiu, stan medyczny lub dysfunkcja układu narządów, która w opinii badacza mogłaby zagrażać bezpieczeństwu pacjenta lub zakłócać wchłanianie lub metabolizm badanych leków (np. niemożność połykania tabletek lub upośledzone wchłanianie w przewodzie pokarmowym).
- Przeszkoda w odpływie moczu.
- Nowotwory złośliwe inne niż CLL, obecnie wymagające leczenia systemowego, nieleczone wcześniej z intencją wyleczenia (chyba że choroba nowotworowa jest w stabilnej remisji według uznania lekarza prowadzącego) lub wykazujące objawy progresji po leczeniu radykalnym.
- Niekontrolowana lub aktywna infekcja.
- Pacjenci ze stwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).
- Konieczność stosowania terapii silnymi inhibitorami/induktorami CYP3A4 i CYP3A5.
- Terapia przeciwzakrzepowa warfaryną lub fenpropionem (dozwolona jest alternatywna antykoagulacja (np. DOAC), ale pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia ibrutynibem).
- Udar mózgu lub krwotok wewnątrzczaszkowy w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją.
- Stosowanie leków badanych, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem badany, w ciągu 28 dni przed rejestracją.
- Szczepienie żywymi szczepionkami w ciągu 28 dni przed rejestracją.
- Poważny zabieg chirurgiczny w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne w wywiadzie, stwierdzona nadwrażliwość lub alergia na produkty mysie.
- Stwierdzona nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą jednego z leków stosowanych w badaniu.
- Kobiety w ciąży i karmiące piersią (wymagany jest ujemny wynik testu ciążowego u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia; kolejne testy ciążowe będą wykonywane regularnie).
- Płodni mężczyźni lub kobiety w wieku rozrodczym, chyba że:
 - są trwale wysterylizowani chirurgicznie lub minęły co najmniej 2 lata od wystąpienia menopauzy,
 - wyrażają zgodę na stosowanie dwóch metod antykoncepcji, w tym jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej (indeks Pearl <1) oraz jednej dodatkowej skutecznej metody (barierowej) w trakcie leczenia w ramach badania i przez 18 miesięcy po jego zakończeniu.
- Ubezpieczeniowanie.
- Więźniowie lub osoby umieszczone w zamkniętych placówkach na mocy nakazu administracyjnego lub sądowego.
- Osoby zależne od sponsora lub badacza.

Charakterystyka populacji	N	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Odsetek męczyzny, n (%)	Wynik CIRS, mediana (zakres) [punkty]	Zmutowany IGTV, n (%)
---------------------------	---	-------------------------------	-------------------------	---------------------------------------	-----------------------

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleconą wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

CLL13 (NCT02950051, publikacje Eichhorst 2023, Fürstenau 2024)

WEN+OBI	229	62 (31-83) Pacjenci >65 lat: 82 (35,8%)	171 (74,7%)	2 (0-6)	89/228 (39,0%)
FCR/BR	227	61 (29-84) Pacjenci >65 lat: 79 (34,5%)	163 (71,2%)	2 (0-6)	95/229 (41,5%)

Wyjściowe różnice między grupami ■ Zaznaczono, że wszystkie analizowane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa)	Utrata z obserwacji
WEN+OBI		229	228 (99,6%)	13 (5,7%)
FCR/BR	1080	229	216 (94,3%)	33 (14,4%)

Wyniki
Analiza skuteczności

- PFS w ocenie IV, WEN+OBI vs FCR/BR, HR (97,5% CI)
 - HR = 0,42 (0,26; 0,68) (FU 38,8 miesięcy, *Eichhorst 2023*)
 - HR = 0,47 (0,32; 0,69) (FU 50,7 miesięcy, *Fürstenau 2024*)
- OS, WEN+OBI vs FCR/BR
 - Mediany nie zostały osiągnięte w żadnej z prowadzonych analiz, i nie raportowano HR dla tego punktu końcowego

Analiza bezpieczeństwa WEN+OBI vs FCR/BR

- AEs 3-4 stopnia: 183/228 (80,3%) vs 166/216 (76,9%)
- SAEs: 102/228 (44,7%) vs 103/216 (47,7%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 13/228 (5,7%) vs 33/216 (15,3%)
- Zakażenia stopnia 3-4: 30/228 (13,2%) vs 40/216 (18,5%)
- Neutropenia stopnia 3-4: 103/228 (45,2%) vs 98/216 (45,4%)

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Badanie obejmowało 4 ramiona z różnymi interwencjami – w niniejszym podsumowaniu przedstawiono jedynie wyniki dla ramion uwzględnianych w analizie: WEN+OBI oraz FCR/BR
- W obu analizach (głównej oraz uaktualnionej) nie osiągnięto median przeżycia, w związku z czym nie raportowano również HR dla OS, dane te jednak zostały przedstawione w dokumencie z analizą porównania pośredniego Zleceniodawcy, i zostały wykorzystane we własnych obliczeniach OS w porównaniu pośrednim metodą Buchera
- W badaniu randomizacją przeprowadzono w stosunku 1:1:1:1 (wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib, wenetoklaks + obinutuzumab, wenetoklaks + rytuksymab, chemioterapia), ze stratyfikacją pod względem stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Bineta, wieku (z odcięciem 65 lat), oraz regionu. Listy randomizacji generowano komputerowo, a randomizacja była centralna, przy użyciu interaktywnego systemu głosowego lub internetowego. Zaznaczono, że leczenie musiało zostać rozpoczęte najpóźniej do 14 dni po randomizacji

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

2.8 Uwaga 8

Nie wskazano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku (**§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia**).

W analizie nie uwzględniono ww. informacji dotyczących substancji wenetoklaks oraz obinutuzumab, w skojarzeniu z którymi ma być stosowany wnioskowany produkt lekowy.

2.8.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W rozdziałach poniżej podsumowano dodatkowy przegląd bezpieczeństwa stosowania wenetoklaksu oraz obinutuzumabu, z uwzględnieniem potencjalnych komunikatów kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

2.8.1.1 Dodatkowa analiza bezpieczeństwa leku wenetoklaks

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania leku wenetoklaks (*URPL 2025, URPL 2025a*).

Na stronach internetowych EMA podano, że w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Venclxyto (wenetoklaks) stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem albo w monoterapii (występującymi u więcej niż 1 na 10 osób) są: zapalenie płuc, zakażenie nosa i gardła, mała liczba neutrofilii, niedokrwistość, limfopenia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipokalcemia, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia oraz zmęczenie. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (występującymi u więcej niż 1 na 10 osób) były niedokrwistość i zmniejszona liczba neutrofilii (*EMA 2025*). W ramach przeglądu sprawozdań z posiedzeń komisji PRAC, nie odnaleziono żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa, ani komunikatów skierowanych do pracowników służby zdrowia odnośnie do bezpieczeństwa leku wenetoklaks, które nie byłyby już uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla tego leku.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dla leku Venclexta (wenetoklaks) dostępnym na stronie FDA podano, że w przypadku pacjentów z CLL/SLL najczęściej obserwowanymi ($\geq 20\%$) zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania leku w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem, jak również w monoterapii były: neutropenia, trombocytopenia,

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

niedokrwistość, biegunka, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, bóle mięśniostkowe, zmęczenie oraz obrzęki (FDA 2022).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 16847 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem wenetoklaksu (stan na 14 grudnia 2025 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3664; 21,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3567; 21,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3174; 18,8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 2991; 17,8%), badania diagnostyczne (n = 2879; 17,1%) (*EudraVigilance 2025*).

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 47409 zgłoszeń o działaniach niepożądanych u chorych stosujących wenetoklaks, łącznie 94495 zdarzenia (stan na 14.12.2025). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 17233; 18% wszystkich zdarzeń), zaburzenia krwi i układu chłonnego (9469; 10%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (9240; 10%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (9064; 10%) oraz badania diagnostyczne (8372; 9%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 16.12.2025) odnotowano łącznie 54777 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 49588 (90,5%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 15962 (29,1%) zgonów. Do najczęstszych (5 najczęstszych) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w związku ze stosowaniem wenetoklaksu, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 21961; 40,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 13054; 23,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 11179; 20,4%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 10221; 18,7%), badania diagnostyczne (n = 9957; 18,2%) (*FAERS 2025*).

Data analizy: 16 grudnia 2025 r.

2.8.1.2 Dodatkowa analiza bezpieczeństwa leku obinutuzumab

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania leku obinutuzumab (*URPL 2025, URPL 2025a*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Na stronach internetowych EMA podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Gazyvaro (występującymi u więcej niż 1 na 10 osób) były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenia dróg moczowych, stan zapalny nosa i gardła, zapalenie zatok, półpasiec, kaszel, biegunka, zaparcia, ból stawów oraz pleców, ból ramion i nóg, ból głowy, bezsenność, utrata włosów, świąd, gorączka, osłabienie, zmęczenie, neutropenia oraz leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość oraz reakcje związane z wlewem (EMA 2025a). W ramach przeglądu sprawozdań z posiedzeń komisji PRAC, nie odnaleziono żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa, ani komunikatów skierowanych do pracowników służby zdrowia odnośnie do bezpieczeństwa leku obinutuzumab, które nie byłyby już uwzględnione w charakterystyce produktu leczniczego dla tego leku.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dla leku Gazyva (obinutuzumab) dostępnym na stronie FDA podano, że w przypadku pacjentów z CLL najczęściej obserwowanymi ($\geq 20\%$) zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania leku były: reakcje związane z wlewem oraz neutropenia. W dokumencie zamieszczono również tzw. wyróżnione ostrzeżenie (ang. *boxed warning*) dotyczące możliwej reaktywacji wirusa HBV oraz wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) podczas stosowania leku (FDA 2025).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 7393 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem obinutuzumabu (stan na 14 grudnia 2025 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1975; 26,7%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 1873; 25,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1477; 20,0%), badania diagnostyczne (n = 1467; 19,8%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 841; 11,4%) (*EudraVigilance 2025*).

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 10884 zgłoszeń o działaniach niepożądanych u chorych stosujących obinutuzumab, łącznie 20960 zdarzenia (stan na 14.12.2025). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 3154; 15% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2392; 11%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (2366; 11%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1942; 9%) oraz badania diagnostyczne (1772; 8%) (*VigiAccess 2025*).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 16.12.2025) odnotowano łącznie 14228 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 49588 (90,5%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 15962 (29,1%) zgonów. Do najczęstszych (5 najczęstszych) zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w związku ze stosowaniem obinutuzumabu, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4551; 32,0%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4218; 29,6%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 3414; 24,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3045; 21,4%), badania diagnostyczne (n = 2226; 15,6%) (FAERS 2025).

Data analizy: 16 grudnia 2025 r.

3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

3.1 Uwaga 1

Analiza podstawowa nie zawiera odpowiednich oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej interwencji wnioskowanych i komparatorów we wnioskowanym wskazaniu. W analizie nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności. Wyniki w rozdziałach 7.1, 7.2 i 8.3 analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na różnice istotne statystycznie i klinicznie pomiędzy interwencjami a komparatorami. Jednocześnie wyniki obarczone są dużą niepewnością.

W związku z powyższym niezbędnym jest przeprowadzenie analizy użyteczności kosztowej (CUA), która jest istotna dla pełnego wnioskowania o efektywności kosztowej.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z powyższą uwagą Analityków, wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego, opisane w analizie klinicznej wnioskowanej interwencji obarczone są niepewnością. Wynika to z obiektywnych ograniczeń dostępnych danych, które wskazano i przedyskutowano w złożonej AKL, tj. przede wszystkim z braku pierwotnego badania z randomizacją bezpośrednio porównującego schematy AKA+WEN i AKA+WEN+OBI ze schematami IBR+WEN i WEN+OBI (komparatory uwzględnione w przeprowadzonej analizie). Zgodnie z AKL *Calquence* 2025, dostępne badanie RCT pozwalało jedynie na bezpośrednie porównanie rozpatrywanych schematów (AKA+WEN, AKA+WEN+OBI) z chemioimmunoterapią (FCR/BR),

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

która w niniejszej analizie nie została wskazana jako właściwy komparator dla ocenianych schematów leczenia. Dodatkowo, [REDACTED]

Dodatkowo, dla schematów AKA+WEN vs WEN+OBI oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI (badania *AMPLIFY* oraz *CLL13*) możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Wyniki tego porównania przedstawiono dodatkowo poniżej w celu walidacji uzyskanych wyników/wnioskowania.

W odpowiedzi na argumentację Analityków Agencji, dotyczącą braku występowania różnic istotnych statystycznie i klinicznie pomiędzy interwencjami a komparatorami, poniżej [REDACTED]

[REDACTED] oraz odniesiono się do każdego z rozpatrywanych porównań.

Przeżycie całkowite

Zgodnie z analizą podstawową dla przeżycia całkowitego [REDACTED]

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

[Redacted text block]

Zgodnie z analizą podstawową dla przeżycia całkowitego [Redacted text]

[Redacted text block]

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

[Redacted text block]

Przeżycie wolne od progresji

Zgodnie z analizą podstawową dla przeżycia wolnego od progresji [Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z analizą podstawową dla przeżycia wolnego od progresji [Redacted text block]

[Redacted text block]

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Dodatkowo, w odniesieniu do progów równorzędności, nie istnieją obecnie jakiekolwiek powszechnie uznawane wytyczne dotyczące kryteriów równoważności terapeutycznej, na podstawie których można byłoby argumentować brak lub obecność różnicy istotnej klinicznie w porównaniach pośrednich. Kryteriów takich nie wskazują również aktualne Wytyczne Agencji.

W kontekście analizy bezpieczeństwa (AKL *Calquence 2025*, rozdz. 8.3), dla porównania AKA+WEN vs WEN+OBI oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia pomiędzy ocenianymi interwencjami. Jednocześnie, zgodnie z uwagą Analityków Agencji, w niektórych przypadkach wykazano istotne różnice między poszczególnymi schematami leczenia, co również podkreślono w analizie klinicznej (AKL).

W praktyce klinicznej bardzo często obserwuje się podobną skuteczność porównywanych technologii medycznych przy różnym, ale nadal akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Mając to na uwadze oraz fakt, że wyniki Analizy klinicznej wskazują na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej ocenianej technologii i komparatorów w zakresie PFS i OS, w analizie ekonomicznej przyjęto takie same skuteczności porównywanych technologii lekowych oraz potencjalnie różny profil bezpieczeństwa. Przyjęto możliwość występowania zdarzeń niepożądanych z różną częstotliwością, przy równoczesnym założeniu, że wystąpienie tych zdarzeń niepożądanych nie ma istotnego wpływu na efekt terapeutyczny zastosowanych interwencji – w analizie ekonomicznej koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (zdarzenia ≥ 3 stopnia nasilenia) rozpatrywano zgodnie z częstościami ich występowania według badań rejestracyjnych AMPLIFY, GLOW i CLL14 odpowiednio dla schematów AKA+WEN/AKA+WEN+OBI, IBR+WEN i WEN+OBI.

Jako że raportowane częstości zdarzeń niepożądanych dotyczą bezpośrednio porównywanych terapii, obliczenia w analizie ekonomicznej uwzględniają tym samym w sposób bezpośredni różnice w bezpieczeństwie między wnioskowaną interwencją a komparatorami. Ponadto należy podkreślić, że skoro pewne aspekty dotyczące bezpieczeństwa przemawiają na korzyść akalabrutynibu, ograniczenie się do minimalizacji kosztów jest podejściem konserwatywnym.

Ponadto, w Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Brukinsa (AWA nr OT.423.1.15.2023) wskazano na brak zasadności przeprowadzania CUA na podstawie nieistotnych statycznie wyników porównania pośredniego ZAN i AKA przeprowadzonego dla punktów końcowych PFS i OS, mimo istotnych statystycznie wyników dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (odpowiedź na pismo AOTMiT firmy BeiGene Polska sp. z o.o. z 12 czerwca 2023 roku, pkt IV ppkt 6) – w opinii AOTMiT w tej sytuacji prawidłową techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. CMA przeprowadzono również na potrzeby

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w 2. linii leczenia PBL – w AWA nr OT.423.1.37.2023 wskazano, że „podejście wnioskodawcy można (...) uznać za konserwatywne (niedające nieuprawnionej przewagi ocenianej interwencji) i dopuszczalne uproszczenie” (str. 40). Kierując się dotychczasowym podejściem metodologicznym AOTMiT, w niniejszej analizie ekonomicznej AKA porównano z wybranymi komparatorami z wykorzystaniem CMA.

Należy również zauważyć, że różnice w zakresie bezpieczeństwa dotyczą jednak głównie zdarzeń niepożądanych o ograniczonym czasie trwania. Oznacza to, że zmniejszenie ich częstości będzie mieć znaczenie raczej w kontekście kosztów ich leczenia, niż generowanego zysku klinicznego. Zmiana jakości życia w krótkim okresie wystąpienia działania niepożądanego, w przeliczeniu na średniego pacjenta (przy względnie niskiej częstości występowania) miałyby zaniedbywalny wpływ na łączny wynik w postaci przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Wydaje się, że w hipotetycznym modelu ekonomicznym opartym na różnicach wynikających ze zmiany jakości życia wywołanej zmianą częstości przejściowych zdarzeń niepożądanych, zwykle występujących tylko w początkowej fazie leczenia, nie byłoby możliwe wyznaczenie wiarygodnej wartości wskaźnika ICUR. Stąd **wydaje się, że na potrzeby procesu decyzyjnego w sprawie rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu istotne jest porównanie kosztów tej terapii z kosztami leczenia standardowego (obecnie ibrutynib+wenetoklaks i wenetoklaks+obinutuzumab)**. Brak uwzględnienia trudnych jednak do liczbowego wyrażenia różnic w bezpieczeństwie można przy tym uznać za podejście konserwatywne.

Podsumowując, zasadnym podejściem metodologicznym w ocenie ekonomicznej schematów z udziałem akalabrutynibu oraz komparatorów jest bezpieczna, konserwatywna analiza minimalizacji kosztów oparta na braku jednoznacznych dowodów na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie obu leków. Natomiast jakkolwiek próba wykonania pełnej analizy użyteczności kosztów miałyby charakter czysto spekulatywny.

4 Uwagi do analizy wpływu na budżet

4.1 Uwaga 1

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

Calquence® (akalabrutynib) | w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Oszacowań dla § 6. ust. 1 pkt 1 lit c oraz § 6. ust. 1 pkt 3 nie przedstawiono w horyzoncie 2 lat.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę należy zaznaczyć, że zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 1 lit c, „Analiza wpływu na budżet (...) zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest **obecnie stosowana**”. Przytoczony zapis wskazuje na wymóg przedstawienia **aktualnej, a nie prognozowanej w horyzoncie analizy, rocznej liczebności pacjentów** otrzymujących leczenie wnioskowaną technologią, tj. liczebności pacjentów otrzymujących lek Calquence w roku bieżącym (rok 2025). Zgodnie z przedłożoną analizą wpływu na budżet (*BIA Calquence 2025*), liczbę pacjentów obecnie stosujących lek Calquence oszacowano na 1004 chorych w 2025 r.

Podobnie, zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3, „Analiza wpływu na budżet (...) zawiera oszacowanie **aktualnych** rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. Powyższy zapis wskazuje na **aktualne, a nie prognozowane roczne wydatki** ponoszone przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Zgodnie z przedłożoną analizą wpływu na budżet (*BIA Calquence 2025*), całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład realnej populacji docelowej w 2025 roku oszacowano na kwotę około 81,7 mln zł, z czego wydatki na akalabrutynib wynoszą 0 zł, ze względu na brak jego refundacji w rozpatrywanej realnej populacji.

Dodatkowo, prognozowane w horyzoncie czasowym wydatki na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, w realnej populacji docelowej w podziale na lata horyzontu analizy odpowiadają wydatkom przedstawionym w scenariuszu istniejącym.

5 Dodatkowe prośby

5.1 Prośba 1

przekazanie dokumentu "CLL Global Demand Study"

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie należy zauważyć, że głównym źródłem trendów stosowanych terapii były dane raportowane przed NFZ (*Otwarte dane NFZ 2025*).

[REDACTED]

5.2 Prośba 2

udostępnienie porównania pośredniego dostarczonego przez Zleceniodawcę (dokument AstraZeneca 2025): Fam F, Hettle R, James D. Indirect treatment comparison of acalabrutinib plus venetoclax versus alternative treatments for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. AstraZeneca, 01.07.2025

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wszystkie wymagane informacje zostały przedstawione w Analizie klinicznej, która stanowi podstawowe źródło informacji nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii, podlegające weryfikacji przez AOTMiT.

5.3 Prośba 3

udostępnienie arkuszy kalkulacyjnych i innych materiałów, za pomocą których przeprowadzono porównania pośrednie

5.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Udostępniono arkusz kalkulacyjny „Porównanie pośrednie Bucher.xlsx”, który wykorzystano w prowadzonych obliczeniach porównania pośredniego.

5.4 Prośba 4

przekazanie dokumentu “Cost-utility analysis of fixed duration acalabrutinib for untreated chronic lymphocytic leukemia. Model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy: AZ_Acalabrutinib_AMPLIFY_CEM_Model_FINAL.xlsm, wersja 5.0 z aktualizacją do modelu w wersji 7: AZ_Acalabrutinib_AMPLIFY_CEM_Model_FINAL_v2.1_14Jul2025.xlsm”

5.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W przedłożonych raportach odwoływano się do pierwotnego modelu ekonomicznego Wnioskodawcy w kontekście niepublikowanych krzywych czasu leczenia dla terapii AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI z badania AMPLIFY, przyjętego dawkowania i względnej intensywności dawkowania oraz kosztów leczenia po progresji choroby. Powyższe dane źródłowe zawarto w modelu ekonomicznym, dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej, który przekazano razem z analizami HTA dla wnioskowanej interwencji. W wersji z aktualizacją wartości kosztowych w odpowiedzi na niniejsze Pismo, najnowszy model ekonomiczny przesłano w załączniku *CMA BIA Calquence 2025 (v_1.1)*.

5.5 Prośba 4

przekazanie danych „Niepublikowane statystyki NFZ 2025”

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą prośbę, w załączniku przekazano dane „Niepublikowane statystyki NFZ 2025”.

5.6 Prośba 5

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, aktualnego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze dane NFZ (sprawozdania NFZ, raporty refundacyjne, komunikaty DGL) oraz raporty KRN.

5.6.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zaktualizowane wyniki analiz z uwzględnieniem najnowszych danych źródłowych, przedstawiono w Odpowiedzi 1.1.1 do Uwagi 1 Analityków Agencji w zakresie aktualności informacji.

Piśmiennictwo

- AE Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Kraków 2025.
- AKL Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Kraków 2025.
- 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

Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- 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. *Hemisphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
- AOTMiT WT.543.4.2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia 24.06.2025.
- APD Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2025.
- BIA Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2025.
- Brown 2024** Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik AP, Lysak D, Eom K-S, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst BF, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P. Fixed-Duration Acalabrutinib Plus Venetoclax with or without Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 AMPLIFY Trial. *Blood* (2024) 144 (S1): 1009.. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-200701>
- Brown 2025** Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik A, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst B, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2025; 392(8):748-762. DOI:10.1056/NEJMoa2409804
- Brown 2025a** Brown JR, Kater AP, Jurczak W, Ghia P, Eichhorst B, Peters AC, Pavlovsky MA, Yağcı M, Lysak D, Miller K, Fujimori T, Rule S, de Borja M, Seymour JF. Analysis of COVID-19 infections with fixed-duration acalabrutinib-venetoclax combinations in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia in the phase 3 AMPLIFY trial. *Hematological Oncology*. 43, S3. e218_70094

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

ChPL Gazyvaro 22/05/2025	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro z dnia 22.05.2025 r. (opublikowano na portalu EMA 08.10.2025 r.)</p> <p>Dostępne online pod adresami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h937.htm • https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro <p>Data ostatniego dostępu: 11.12.2025 r.</p>
ChPL Leukeran 19/06/2023	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran z dnia 19.06.2023 r.</p> <p>Dostępne online pod adresem: https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</p> <p>Data ostatniego dostępu: 11.12.2025 r.</p>
CMA BIA Calquence 2025 (v_1.1)	<p>Adaptacja modelu ekonomicznego – akalabrutynib w leczeniu pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową; analiza minimalizacji-kosztów, analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.1. Ostatnia aktualizacja: 16.12.2025</p>
DGL 26/11/2025	<p>Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r.</p>
Eichhorst 2023	<p>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 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. <i>N Engl J Med</i> 2023; 388(19):1739-1754. DOI:10.1056/NEJMoa2213093</p>
EMA 2025	<p>European Medicines Agency. Venclyxto (venetoclax).</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto</p> <p>Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.</p>
EMA 2025a	<p>European Medicines Agency. Gazyvaro (obinutuzumab).</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro</p> <p>Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.</p>
EPAR Calquence 2025	<p>European Medicines Agency. Assessment report. Calquence. Procedure No. EMEA/H/C/005299/II/0028</p> <p>Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf</p> <p>Data ostatniego dostępu: 25 lipca 2025 r.</p>
EudraVigilance 2025	<p>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</p> <p>Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.</p>

Calquence® (akalabrutynib) | w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- FDA 2022** Highlights of prescribing information VENCLEXTA® (venetoclax tablets), for oral use Initial U.S. Approval: 2016 Revised 6/2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208573s027lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.
- FDA 2025** Highlights of prescribing information GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2013. Revised 10/2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125486s037s038lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 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
- Fürstenau 2024** Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin MD, da Cunha-Bang C, Schneider C, Goldschmidt N, Vandenberghe E, Rossi D, Benz R, Nösslinger T, Heintzel D, Poulsen CB, Christiansen I, Frederiksen H, Enggaard L, Posthuma EFM, Issa DE, Visser HPJ, Bellido M, Kutsch N, Dürig J, Stehle A, Vöhringer M, Böttcher S, Schulte C, Simon F, Fink AM, Fischer K, Holmes EE, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Stilgenbauer S, Hallek M, Niemann CU, Eichhorst B. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(6):744-759. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00196-7
- Ghia 2025** Ghia P, Skarbnik A, Jurczak W, Owen C, Grigg A, Kater AP, Seymour JF, Davids MS, Eichhorst B, Šimkovič M, Miller K, de Jesus G, Moreno C, Rule S, Munugalavadla V, Brown, JR. Measurable residual disease kinetics with fixed-duration acalabrutinib-venetoclax combinations in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: data from the phase 3 AMPLIFY trial. *EHA Library*. 06/13/2025; 4159979; PF572.
- 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
- 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.

Calquence® (akalabrutynib) | w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
- MZ 17/09/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r.
- NCCN 3.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2025 — April 2, 2025
- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r.
- NFZ 03/09/2025** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 września 2025 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2025 r.
- NFZ 71/2025/DGL** Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 93/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 93/2025/DGL z dnia 27.11.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NFZ 87/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 87/2025/DGL z dnia 31.10.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- 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
- Otwarte dane NFZ 2025** Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową, data publikacji danych: 05.06.2025 r. Dostęp pod adresem: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe_dane/zestawienia/program-lekowy-bialaczka-limfocytowa Data ostatniego dostępu: 05.08.2025 r.
- Tam 2022** Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, Wierda WG, Ghia P. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- UR NFZ 17/10/2024** Uchwała Nr 29/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17-10-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- UR NFZ 24/10/2025** Uchwała Nr 5/2025/V Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r.
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa: komunikaty dot. Produktów Leczniczych. Dostęp online pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.
- URPL 2025a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – strona archiwalna. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r. Dostęp online pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 16.12.2025 r.
- Wierda 2021** 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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową