



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACALABRUTINIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior

Data depunerii dosarului

23.06.2025

Numărul dosarului

42542

Actualizare protocol terapeutic – modificarea liniei de tratament

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ACALABRUTINIBUM

1.2. DC: Calquence 100 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EL02

1.4 Data eliberării APP: 05 noiembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: ambalaj

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 60 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 publicat în M.Of. Nr. 601/27.06.2025

Mărimea ambalajului	cutie x 60 comprimate filmate
Concentrație	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	26895,73
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	448,26

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg). Intervalul de administrare a dozelor de Calquence este de aproximativ 12 ore.

Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Tratamentul cu Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.

Atunci când Calquence este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. **Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.**

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra Calquence numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasificarea Child-Pugh clasa A, Clasificarea Child-Pugh clasa B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atenți monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasificarea Child-Pugh clasa C sau valori ale bilirubinei totale de >3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Acalabrutinibum și DC Calquence 100 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, respectiv modificarea primei linii de tratament cu Acalabrutinib la pacienții adulți cu LLC netratată anterior, pentru care a fost emisă Decizia ANMDMR nr. 684/30.05.2022 de **incluere necondiționată** în Listă.

În acest context, indicațiile compensate în prezent pentru DCI ACALABRUTINIBUM sunt cuprinse în Protocolul terapeutic de mai jos, aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) :

• **Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratată anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.**

• Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL):

ca tratament de primă linie:

- în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*);
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*).

*) inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- sarcină¹⁾;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

¹⁾ Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule, comprimate filmate, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Mod de administrare

Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B) (...)"

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/**pentru modificarea liniei de tratament**/inclusiunea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Alegerea opțiunilor de tratament de primă linie pentru LLC depinde de caracteristicile pacientului, cum ar fi vârsta și starea generală de sănătate a acestuia și de caracteristicile bolii, inclusiv prezența anumitor anomalii și mutații cromozomiale. Pentru pacienții asimptomatici, observația vigilentă rămâne o opțiune, în special monitorizarea atentă a stării pacientului fără a administra niciun tratament până când semnele sau simptomele apar sau se modifică.

Dezvoltarea de noi agenți moleculari țintiți, în special inhibitori BTK (acalabrutinib și ibrutinib) și a inhibitorului selectiv BCL2, venetoclax, a transformat paradigma de tratament pentru pacienții cu LLC, în special pentru cei cu boală cu risc crescut care au rezultate inferioare cu scheme bazate pe chimioterapie. Tratamentul țintit (BTKi sau venetoclax) cu sau fără anticorpi monoclonali anti-CD20 reprezintă terapia de elecție de primă linie la majoritatea pacienților, indiferent de statusul mutațional. Cu toate acestea, fludarabina, ciclofosfamida și rituximabul (FCR) sunt indicate și la pacienții tineri cu o stare stabilă de sănătate, ce prezintă mutația IGHV.

Studiile clinice randomizate au stabilit anterior asocierea FCR ca fiind terapia de primă linie la populația mai tânără, cu puține comorbidități. Într-o comparație directă (studiul CLL10) a pacienților eligibili netratați anterior care au primit bendamustină și rituximab (BR) versus FCR, rezultatele au arătat o supraviețuire fără progresie (PFS) mediană de 42,3 luni la BR față de 57,6 luni pentru pacienții tratați cu FCR. Nu s-au observat diferențe notabile în ceea ce privește beneficiul OS între BR și FCR. Acest studiu a stabilit asocierea FCR ca opțiune standard de îngrijire (SoC) pentru terapia de primă linie la pacienții eligibili cu LLC. Pentru pacienții cu disfuncție renală moderată, BR este preferat față de FCR. Mai mult, pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, dacă se consideră că chimioimunoterapia este adecvată, BR este o opțiune de tratament.

În studiul de fază III ELEVATE TN, pacienții cu LLC netratați anterior, inclusiv cei cu risc citogenetic ridicat, cum ar fi deleția 17p, IGHV nemutant sau cu mutația TP53, au fost randomizați pentru a li se administra acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib în monoterapie și obinutuzumab + clorambucil într-un raport de 1:1:1.

După o perioadă mediană de urmărire de 28,3 luni, analiza primară a arătat că acalabrutinib + obinutuzumab a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS evaluată de IRC (Comitetul independent de evaluare) comparativ cu obinutuzumab + clorambucil, cu o reducere de 90% a riscului de progresie a bolii sau deces (HR = 0,10 [Î 95%: 0,06, 0,17]; $p < 0,0001$). Monoterapia cu acalabrutinib a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS evaluată de IRC comparativ cu obinutuzumab + clorambucil, cu o reducere de 80% a riscului de progresie a bolii sau deces (HR = 0,20 [Î 95%: 0,13, 0,30]; valoare $p < 0,0001$).

Asocierea acalabrutinib + obinutuzumab, precum și acalabrutinib administrat în monoterapie, comparativ cu obinutuzumab + clorambucil, a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea, bazat pe OS cu HR de 0,47 (Î 95%: 0,21, 1,06; valoare $p = 0,06$) și respectiv OS cu HR de 0,60 (Î 95%: 0,28, 1,27; valoare $p = 0,16$). Datele din studiul ELEVATE-TN au susținut aprobarea acalabrutinibului cu sau fără obinutuzumab pentru tratamentul LLC.

Studiile care au evaluat un alt BTKi de a doua generație, zanubrutinib, ca monoterapie, au condus la aprobarea sa pentru utilizare la pacienții cu LLC/SLL netratați anterior și la pacienții cu LLC/SLL R/R (leucemie limfocitară cronică recidivantă sau refractară/limfom limfocitar mic). SEQUOIA a fost un studiu randomizat de fază III la pacienți cu LLC/SLL netratați anterior, pacienți vârstnici și/sau adulți cu comorbidități care nu erau eligibili pentru tratamentul FCR. Pacienții cu del(17p) au primit zanubrutinib în monoterapie, iar cei fără del(17p) au fost randomizați fie pentru a li se administra zanubrutinib în monoterapie, fie pentru BR. La o perioadă mediană de urmărire de 26,2 luni, la pacienții fără deleție 17p, tratamentul cu zanubrutinib a demonstrat o îmbunătățire a PFS față de BR (HR = 0,42; Î 95%: 0,28, 0,63; valoare $p < 0,0001$).

În studiul ALPINE, pacienții cu LLC/LLS R/R au fost randomizați 1:1 pentru a primi zanubrutinib sau ibrutinib. La o perioadă mediană de urmărire de 29,6 luni, zanubrutinib a demonstrat superioritate față de ibrutinib, cu o supraviețuire fără progresie (PFS) semnificativ mai lungă (valoare $p = 0,002$), cu un HR de 0,65 (Î 95%: 0,49, 0,86). Supraviețuirea mediană a PFS pentru zanubrutinib nu a fost atinsă și a fost de 34,2 luni în grupul tratat cu ibrutinib (Î

95%: 33,3 până la NE). Pe baza rezultatelor din studiile SEQUOIA și ALPINE, zanubrutinib a fost aprobat pentru tratamentul LLC/LLS.

În UE și în alte țări din afara SUA, ibrutinib în combinație cu venetoclax este aprobat ca terapie cu durată fixă în LLC netratată anterior. Ibrutinib plus venetoclax a demonstrat o supraviețuire fără progresie (PFS) superioară evaluată de IRC comparativ cu obinutuzumab plus clorambucil la pacienții vârstnici cu LLC și/sau la cei cu comorbidități, dar nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește OS la analiza primară GLOW.

Calquence (acalabrutinib) este un inhibitor selectiv de a doua generație al tirozin kinazei Bruton (BTK). Legarea acalabrutinibului și a metabolitului său activ la BTK inactivează permanent enzima și are ca rezultat inhibarea semnalelor de proliferare și supraviețuire în celulele B maligne.

Autorizarea prin procedură centralizată a indicației CALQUENCE de tratament în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab la pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior, a avut la bază rezultatele intermediare ale studiului AMPLIFY, prezentat mai jos.

Studiul AMPLIFY (3) - studiu randomizat, global, multicentric, deschis, de fază III, de evaluare a eficacității și siguranței acalabrutinibului în combinație cu venetoclax, cu și fără obinutuzumab, comparativ cu chimioimunoterapia la alegerea investigatorului (FCR sau BR), la pacienții cu LLC netratată anterior, fără del(17p) sau mutație TP53.

În studiu au fost incluși subiecți cu vârsta ≥ 18 ani, statusul ECOG ≤ 2 , cu LLC diagnosticată conform criteriilor de diagnostic publicate și au fost excluși subiecții care au utilizat orice alte terapii anterioare specifice LLC (cu excepția tratamentului cu corticosteroizi administrat datorită unei intervenții imediate necesare; în ultimele 10 zile înainte de începerea tratamentului din studiu au fost permise doar echivalente de doze de până la 20 mg de prednison zilnic) și subiecții cu mutație detectată del(17p) sau TP53.

Subiecții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 în 3 grupuri de studiu printr-o procedură de randomizare stratificată în blocuri.

Studiul se află în desfășurare și cuprinde perioada de screening (35 de zile), de tratament (de la randomizare până la întreruperea tratamentului medicamentos) și perioada de urmărire.

Studiul AMPLIFY a fost conceput pentru a evalua dacă durata limitată de administrare a acalabrutinibului în combinație cu venetoclax, cu sau fără obinutuzumab, ca tratament de primă linie, ar putea îmbunătăți rezultatele tratamentului pe termen lung la pacienții cu LLC netratată anterior, fără del(17p) sau mutație TP53.

Brațul A (acalabrutinib+venetoclax; AV)

Capsulele de acalabrutinib 100 mg au fost administrate oral începând cu Ciclul 1, în doză fixă de două ori pe zi (BID), timp de 14 cicluri; administrarea orală de venetoclax urmează să înceapă în Ciclul 3 și să se continue după o creștere treptată a tratamentului cu o doză zilnică fixă de 400 mg, timp de 5 săptămâni, până la sfârșitul Ciclului 14

sau până la începerea unei noi terapii anti-LLC sau progresia LLC, sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea ar fi survenit prima.

Brațul B (acalabrutinib+venetoclax+obinutuzumab; AVO)

Acalabrutinib (capsule de 100 mg) a fost administrat oral începând cu Ciclul 1, în doză fixă de două ori pe zi, timp de 14 cicluri; obinutuzumab administrat în perfuzie intravenoasă, în doză absolută (fixă) de 1000 mg, administrarea urmând să înceapă în Ciclul 2 și să se continue până la Ciclul 7; dozarea venetoclax urmează să înceapă în Ciclul 3 și să se continue după o creștere treptată a tratamentului cu o doză zilnică fixă de 400 mg, timp de 5 săptămâni, până la sfârșitul Ciclului 14 sau până la începerea unei noi terapii anti-LLC sau progresia LLC, sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre acestea ar fi survenit prima.

Brațul C (chimioimunoterapie; la alegerea investigatorului: fludarabină + ciclofosamidă + rituximab sau bendamustină + rituximab; FCR/BR)

Toți pacienții care au fost randomizați pentru a li se administra chimioimunoterapie standard au primit până la 6 cicluri de FCR sau BR sub formă de perfuzii intravenoase, conform practicii instituționale standard. Pacienții cu vârsta ≤ 65 de ani și un clearance al creatininei ≥ 70 ml/min au fost limitați la FCR.

Regimurile de tratament administrate sunt prezentate schematic în Figura 1, de mai jos.

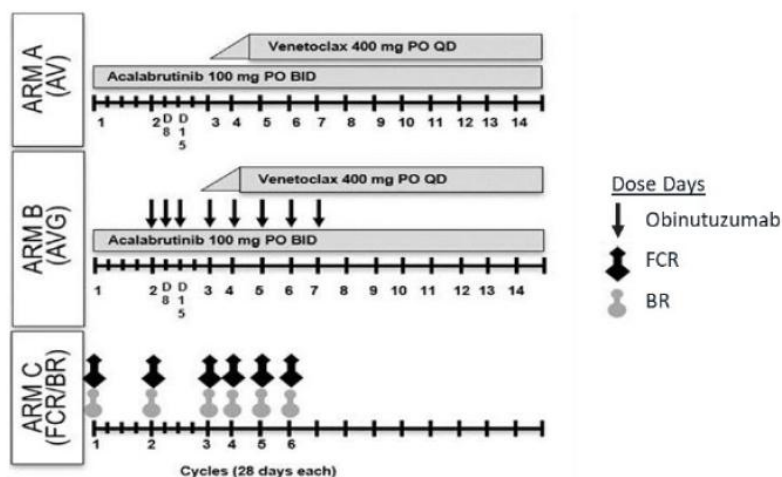


Figura 1: Regimurile de tratament administrate în studiul AMPLIFY

Criteriul primar de evaluare: Supraviețuirea fără progresie, PFS evaluată de IRC (Brațul A vs. Brațul C)

Criteriile secundare cheie:

- Supraviețuirea fără progresie, PFS evaluată de IRC (Brațul B vs. Brațul C)
- Rata de negativitate uMRD - boală reziduală minimă nedetectabilă (Brațul A vs. Brațul C și Brațul B vs. Brațul C)
- Supraviețuirea generală, OS (Brațul A vs. Brațul C și Brațul B vs. Brațul C)

Alte criterii de evaluare secundare (toate investigate în Brațul A vs. Brațul C și Brațul B vs. Brațul C) au inclus: PFS conform evaluării investigatorului, supraviețuirea fără evenimente, rata de răspuns obiectiv (ORR), durata răspunsului (DoR), timpul până la următorul tratament.

Un număr 867 de pacienți au fost randomizați în cele 3 brațe de studiu (AV, n=291; AVO, n=286; FCR/BR, n=290) cu vârsta mediană de 61 de ani (IQR 54,0-66,0), 64,5% bărbați și 58,6% cu IGHV nemutant. La o perioadă mediană de urmărire de 40,8 de luni, atât AV, cât și AVO au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS evaluată de IRC față de brațul de control (raporturile de risc [HR] vs FCR/BR: 0,65 și 0,42, P=0,0038 și respectiv, P<0,0001); PFS mediană nu a fost atinsă în brațele AV sau AVO și a fost de 47,6 luni pentru FCR/BR. Ratele estimate de PFS la 36 de luni au fost de 76,5%, 83,1% și respectiv 66,5%.

La pacienții evaluabili, ratele de boală reziduală minimă nedetectabilă uMRD au fost cele mai mari în brațul AVO față de brațele FCR/BR sau AV, la sfârșitul tratamentului (95% vs 72,9% vs 45%). Rata PFS la 36 de luni în acest subgrup a fost de 90,4% vs 74,8% vs respectiv, 87,1%, ceea ce poate indica rate PFS mai mari la pacienții care au atins uMRD în brațele de terapie țintită în comparație cu brațul cu chimioimunoterapie.

Supraviețuirea globală (OS) a fost, de asemenea, prelungită cu AV față de FCR/BR. Rata OS la 36 de luni a fost de 94,1% față de respectiv, 85,9%, cu un HR de 0,33 (0,18-0,56). La cenzurarea deceselor cauzate de COVID-19, atât AV, cât și AVO păreau să aibă un beneficiu în ceea ce privește OS față de FCR/BR. HR pentru AV față de FCR/BR a fost de 0,27 (0,11-0,60), iar HR-ul AVO față de FCR/BR a fost de 0,47 (0,22-0,95).

Rata de răspuns obiectiv (ORR) evaluată de IRC a fost mai mare cu AV (92,8%, ÎI 95%: 89,4-95,4) și AVO (92,7%, ÎI 95%: 89,2-95,3) față de FCR/BR (75,2%, ÎI 95%: 70,0-79,9; P descriptiv < 0,0001 pentru ambele comparații). AV a demonstrat o tendință de beneficiu al OS față de FCR/BR (HR 0,33, P nominal < 0,0001).

Decesele care au avut loc înainte de data limită de colectare a datelor, 30 aprilie 2024, au fost raportate la 18, 37 și 42 de pacienți din grupurile AV, AVO și respectiv FCR/BR, dintre care decesele legate de COVID au avut loc la 10, 25 și 21 de pacienți.

Cel mai frecvent eveniment advers (EA) de gradul ≥ 3 a fost neutropenia în toate brațele de tratament, raportată la 26,8% dintre pacienții din grupul AV, 35,2% în grupul AVO și 32,4% în grupul FCR/BR. Printre evenimentele de interes clinic, sindromul de liză tumorală, fibrilația atrială (orice grad) și hipertensiunea arterială (gradul ≥ 3) au fost raportate la 0,3%, 0,7% și 2,7% (AV); 0,4%, 2,1% și 2,1% (AVO); și respectiv 3,1%, 0,8% și 0,8% (FCR/BR) dintre pacienți. Reacțiile adverse grave au apărut la 24,7% dintre pacienții din grupul AV, 38,4% în grupul AVO și 27,4% în grupul FCR/BR.

Concluzii

AV și AVO cu durată fixă de administrare au îmbunătățit semnificativ PFS la analiza intermediară de 40,8 luni. Pacienții din brațul AVO au obținut cele mai mari rate de boală reziduală minimă nedetectabilă (uMRD). În plus, brațul AVO a avut cea mai lungă rată PFS dintre cele 3 brațe. Pacienții au avut, de asemenea, o OS mai lungă cu AV

față de FCR/BR, iar beneficiul s-a extins la AVO atunci când decesele cauzate de COVID-19 au fost cenzurate. Incidența evenimentelor adverse cardiace (EA) atât în brațele AV, cât și în cele cu AVO a rămas scăzută.

Deși acest studiu a demonstrat rezultate promițătoare, rămâne incert dacă va înlocui paradigma actuală de tratament continuu cu BTKi sau terapia cu venetoclax cu durată fixă plus obinutuzumab în viitorul apropiat. O situație similară a apărut și în cazul rezultatelor studiului clinic de fază 2 CAPTIVATE (NCT02910583), care a analizat venetoclax cu durată fixă și ibrutinib. Una dintre provocările de la acea vreme a fost utilizarea ibrutinibului ca terapie BTKi de bază, care este acum mai rar inițiată la pacienții cu LLC decât inhibitorii BTK de generație mai nouă.

Un grup de pacienți care ar putea beneficia imediat de această opțiune de tratament îl reprezintă pacienții mai în vârstă fără deleție 17p sau mutație TP53, care preferă o abordare cu durată fixă, dar care nu pot tolera sau nu doresc perfuzii cu obinutuzumab. Pacienții din brațul AV au prezentat, în general, rate mai mici sau comparabile de evenimente adverse, inclusiv toxicitate cardiacă, neutropenie de gradul 3, neutropenie febrilă, infecții și complicații cauzate de COVID-19, comparativ cu celelalte brațe. Acești pacienți au optiunea de a iniția tratamentul cu acalabrutinib timp de 2 cicluri, urmate de o creștere treptată a tratamentului cu venetoclax pentru un total de 14 cicluri de tratament cu durată fixă.

O întrebare importantă care ar putea apărea este cum ar trebui să se gestioneze pacienții care rămân MRD pozitivi la sfârșitul celor 14 cicluri de tratament cu AV. Rămân întrebări cu privire la faptul dacă medicii ar trebui să oprească tratamentul în acel moment sau să continue cu BTKi ca agent unic sau terapie asociată până la atingerea uMRD. În special, mai puțin de jumătate dintre pacienți au atins uMRD la sfârșitul studiului, care a fost evaluată folosind pragul de sensibilitate mai mică, de 10^{-4} (uMRD4).

Având în vedere disponibilitatea unor teste mai sensibile capabile să detecteze boala reziduală majoră (MRD) la nivelul de sensibilitate 10^{-6} (uMRD6), este probabil ca unii pacienți clasificați drept uMRD4 să aibă în continuare boală reziduală detectabilă la uMRD6. Ratele ridicate de uMRD observate cu AVO sunt promițătoare și nu ar fi surprinzător ca acest regim să fie adoptat pentru tratamentul pacienților tineri, cu o stare de sănătate stabilă, ca o opțiune de primă linie preferată față de venetoclax și obinutuzumab.

AMPLIFY reprezintă o potențială schimbare de paradigmă în tratamentul pacienților cu LLC naivi la tratament, fără deleție 17p sau mutație TP53. Rate ridicate de uMRD au fost obținute cu regimul AVO, iar AV a demonstrat un beneficiu PFS comparativ cu BR/FCR la o urmărire mediană de 40,8 luni. Rămâne de văzut dacă această abordare va înlocui regimul actual cu durată fixă cu venetoclax și obinutuzumab, însă asocierea AV ca terapie cu administrare complet orală, va avea probabil o utilizare semnificativă la anumite populații de pacienți.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

AstraZeneca Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ACALABRUTINIBUM și DC CALQUENCE 100 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Germania, Luxemburg – rambursare națională și Grecia – rambursare individuală din fonduri publice.

3. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ACALABRUTINIBUM și DC Calquence 100 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior*”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ACALABRUTINIBUM și DC Calquence 100 mg comprimate filmate, cu includerea în *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM a indicației „Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior”*.

Referințe bibliografice:

1. RCP CALQUENCE: Calquence, INN- acalabrutinib
2. EPAR CALQUENCE: Calquence- INN; Acalabrutinib
3. STUDIUL AMPLIFY: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836261>
4. Pharmacy practice in focus: Oncology 2025, The Phase 3 AMPLIFY Trial Assesses a New Treatment Paradigm in Patients With Treatment-Naïve: <https://www.pharmacytimes.com/view/the-phase-3-amplify-trial-assesses-a-new-treatment-paradigm-in-patients-with-treatment-naive-cll>

Raport finalizat în data de: 02.09.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu