

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КАЛКВЕНС (АКАЛАБРУТИНІБ)

для розміщення на сайті
Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України

ДО ВІДОМА

*КХЛЗ — коротка характеристика лікарського засобу

*Розділ 4.2 КХЛЗ відповідає розділу «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

*Розділ 4.4 КХЛЗ відповідає розділу «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

*Розділ 4.8 КХЛЗ відповідає розділу «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

*Повний перелік показань наведено в розділі «Показання» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Калквенс

VI. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КАЛКВЕНС (АКАЛАБРУТИНІБ)

Це — резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу КАЛКВЕНС. У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС, як можна ці ризики звести до мінімуму і яким способом буде отримано більше інформації про ризики та невідомі аспекти (інформація про них відсутня) застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) КАЛКВЕНС та інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб КАЛКВЕНС.

Це резюме ПУР для лікарського засобу КАЛКВЕНС слід читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінки та його резюме, викладеним доступною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до наявних ризиків будуть внесені в оновлення ПУР для лікарського засобу КАЛКВЕНС.

VI.1 ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ЙОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Лікарський засіб КАЛКВЕНС зареєстрований для лікування дорослих пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) та мантийноклітинною лімфомою (МКЛ) (повний перелік показань див. у КХЛЗ). КАЛКВЕНС містить акалабрутиніб як діючу речовину та призначений для прийому перорально у вигляді капсули або таблетки.

Додаткову інформацію про оцінку користі від застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС можна знайти в Європейському публічному звіті з оцінки лікарських засобів (EPAR) для лікарського засобу КАЛКВЕНС, а також у його стислому викладі доступною мовою, що є доступними на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) за адресою: [*<посилання на головну сторінку з резюме EPAR>*](#)

VI.2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики лікарського засобу КАЛКВЕНС, разом із заходами з мінімізації цих ризиків і запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу КАЛКВЕНС, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків лікарських засобів можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, внесені до інструкції для медичного застосування, що адресована пацієнтам і медичним працівникам
- Важливі рекомендації на маркуванні упаковки лікарського засобу
- Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу
- Умови відпуску лікарського засобу — це спосіб, яким лікарський засіб надається пацієнтові (наприклад за рецептом або без нього), і це може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів, безперервно збирається і регулярно аналізується інформація про побічні реакції, зокрема оцінюється Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (PSUR), щоб за потреби можна було вжити негайних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з*

фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС, ще не доступна, то вона наведена нижче в розділі «відсутня інформація».

VI.2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС — це ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку з застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу визнається можливим на підставі наявних даних, але такий зв'язок ще не встановлений і вимагає додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка зараз відсутня та повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Таблиця VI-1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	Кровотеча, пов'язана або не пов'язана з тромбоцитопенією Серйозні інфекції, пов'язані або не пов'язані з нейтропенією Інші первинні злоякісні новоутворення Фібриляція/тріпотіння передсердь
Важливі потенційні ризики	Цереброваскулярні розлади Гепатотоксичність
Відсутня інформація	Довгострокова безпека Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця

VI.2.2 Резюме важливих ризиків

Таблиця VI-2 Важливі ідентифіковані ризики

Важливий ідентифікований ризик: Кровотеча, пов'язана або не пов'язана з тромбоцитопенією	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На підставі доказів того, що інгібування ВТК пов'язане з агрегацією тромбоцитів, існує ймовірний механізм дії, за допомогою якого КАЛКВЕНС може призводити до кровотечі. Крім того, в пацієнтів, які

Таблиця VI-2 Важливі ідентифіковані ризики

	отримували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, та у всіх 4 групах пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, частота кровотеч будь-якого ступеня була дуже високою, а частота кровотеч ≥ 3 ступеня була високою (відповідно до частот, визначених CIOMS). Крім того, кровотечі було описано під час застосування інших інгібіторів ВТК. Було зареєстровано випадки інфекцій, спричинених реактивацією вірусу гепатиту В, й опортуністичних інфекцій. Також було зареєстровано випадки прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії в пацієнтів, які отримували комбіновану терапію ХЛЛ.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, пов'язані з пацієнтом Літній вік, супутні захворювання (наприклад, цереброваскулярні захворювання, захворювання печінки або нирок і цукровий діабет), кровотеча в анамнезі (особливо в шлунково-кишковому тракті) та анемія є прогностичними чинниками виникнення кровотеч (Shoeb and Fang 2013). Понижені активності фактора фон Віллебранда та фактора VIII (Lipsky et al 2015) також становлять ризики.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
Важливий ідентифікований ризик: Серйозні інфекції, пов'язані або не пов'язані з нейтропенією	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Існує ймовірний механізм дії між ВТК та інфекціями, що заснований на даних доклінічних досліджень, у яких вивчали роль ВТК у пацієнтів з Х-зчепленою агаммаглобулінемією. Крім того, зареєстровані частоти інфекцій (як будь-якого ступеня, так і ступеня ≥ 3) у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, та у всіх 4 групах пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, були дуже поширеними (відповідно до частот, визначених CIOMS). Крім того, було описано випадки інфекцій, пов'язаних із застосуванням інших інгібіторів ВТК.
Фактори ризику та групи ризику	Загальні чинники ризику, які не специфічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, діляться на ті, що пов'язані з пацієнтом, і ті, що пов'язані з лікуванням. До чинників, пов'язаних із пацієнтом, належать фоновий імунodefіцит, супутні захворювання, перенесені інфекції, поганий харчовий статус, психологічний стрес (Zembower 2014) та фонове гематологічне зловиясне захворювання. До чинників, що пов'язані з лікуванням, відносяться перенесені під час застосування акалабрутинібу хірургічне втручання, променева терапія, терапії імундепресантами, застосування протимікробних препаратів та інвазивні процедури.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

Таблиця VI-2 Важливі ідентифіковані ризики

	Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
Важливий ідентифікований ризик: Інші первинні злоякісні новоутворення	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На підставі доказів того, що знищення В-клітин, як у разі інгібіторів ВТК, може потенційно сприяти прогресуванню раку, існує ймовірний механізм дії, за допомогою якого КАЛКВЕНС може призвести до інших первинних злоякісних новоутворень (ІПЗН). У групах пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, комбіновану терапію ABR та комбіновану терапію АО, частота випадків ІПЗН була дуже високою (відповідно до частот, визначених CIOMS), а в групах пацієнтів, які отримували комбіновану терапію AV та AVO фіксованої тривалості, частота випадків ІПЗН була високою. Результати двох опорних досліджень фази 3 з вивчення ХЛЛ (ACE-CL-007 та ACE-CL-309) продемонстрували вищу частоту ІПЗН (включаючи шкірні та не пов'язані зі шкірою злоякісні новоутворення) в групі пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, порівняно з частотою в групах порівняння. В опорному дослідженні з вивчення раніше нелікованої МКЛ (дослідження ACE-LY-308) частота випадків ІПЗН була дещо вищою в групі ABR, ніж у групі порівняння PBR, а частота випадків ІПЗН, за винятком немеланомного раку шкіри, у групі ABR була подібною до частоти випадків у групі порівняння PBR. У літературі повідомлялося, що частота ІПЗН у пацієнтів, які отримували інгібітори ВТК для лікування ХЛЛ, була вищою в порівнянні із загальним населенням (Bond et al 2019). Крім того, описані випадки ІПЗН у разі застосування інших інгібіторів ВТК.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, пов'язані з пацієнтом Вік є чинником ризику вторинного злоякісного новоутворення (Andre et al 2004, Moser et al 2006). Частота ІПЗН у пацієнтів, які отримували інгібітори ВТК для лікування ХЛЛ, була вищою в порівнянні із загальною популяцією (Bond et al 2019). Адитивні або синергетичні чинники Використання тільки хіміотерапії будь-якого типу було пов'язано з вищим ризиком вторинних злоякісних новоутворень. Подібний результат спостерігався в субаналізі пацієнтів, які отримували тільки алкілюючі препарати, в той час, як об'єднаний відносний ризик вторинних злоякісних новоутворень для пацієнтів, які пройшли лікування за схемою СНОР, СНОР-подібною схемою або тільки променевою терапією, були підвищені, але не статистично значущі. Комбінований метод лікування був значно пов'язаний із ризиком загальних вторинних злоякісних новоутворень, але не солідних пухлин

Таблиця VI-2 Важливі ідентифіковані ризики

	(Pirani et al 2011).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
Важливий ідентифікований ризик: Фібриляція/тріпотіння передсердь	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Механізм, що лежить в основі випадків фібриляції/тріпотіння передсердь під час застосування акалабрутинібу на сьогодні невідомий. У двох опорних дослідженнях фази 3 з вивчення ХЛЛ (ACE-CL-007 та ACE-CL-309) частота випадків фібриляції/тріпотіння передсердь була вищою в групі пацієнтів, які застосовували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, у порівнянні з групою порівняння. Подібним чином, в опорному дослідженні комбінованої терапії ABR у раніше нелікованих пацієнтів з МКЛ (дослідження ACE-LY-308) частота випадків фібриляції/тріпотіння передсердь була вищою в групі ABR порівняно з групою PBR. В опорному дослідженні з вивчення раніше нелікованого ХЛЛ (ACE-CL-311) частота випадків фібриляції/тріпотіння передсердь (всіх ступенів) була значуще нижчою в групах AV та AVO порівняно з монотерапією лікарським засобом КАЛКВЕНС. Частота випадків фібриляції/тріпотіння передсердь у пацієнтів, які отримували монотерапію лікарським засобом КАЛКВЕНС, комбіновану терапію ABR, АО та AVO, була визначена як «часто» (відповідно до частот, визначених CIOMS), а зареєстрована частота в групі комбінованої терапії AV була визначена як «нечасто». Крім того, описані випадки фібриляції/тріпотіння передсердь при застосуванні інших інгібіторів ВТК.
Фактори ризику та групи ризику	До загальних чинників ризику, які не специфічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, належать літній вік, чоловіча стать, цукровий діабет, гіпертонія, вади клапанів серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність, ожиріння, підвищені концентрації запальних маркерів, гіпоксія, гіперкапнія, ацидоз, електролітні порушення, вегетативна дисфункція та подовження інтервалу PR (Ferreira et al 2015, Rienstra et al 2012). В останні роки з'являється все більше даних, які підтверджують твердження про те, що фібриляція/тріпотіння передсердь у загальній популяції є спадковими (Rienstra et al 2012). Кілька класів протиракових хіміотерапевтичних лікарських засобів пов'язані з серцевими аритміями, серед яких антрацикліни (частота від 2 % до 10 % випадків), мелфалан (частота від 7 % до 12 % випадків) та інтерлейкін-2 (IL-2) (Guglin et al 2009).

Таблиця VI-2 Важливі ідентифіковані ризики

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ(и) 4.4 та 4.8 КХЛЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
------------------------------	---

ABR — акалабрутиніб + бендамустин + ритуксимаб; АО — акалабрутиніб + обінутузумаб;
 AV — акалабрутиніб + венетоклакс; AVO — акалабрутиніб + венетоклакс + обінутузумаб; ВТК — тирозинкіназа Брутона; СНОР — циклофосамід, доксорубіцин (гідроксидауноміцин), вінкристин (онковін) та преднізолон; CIOMS — Рада міжнародних медичних наукових організацій; ХЛЛ — хронічний лімфоцитарний лейкоз; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ІЛ-2 — інтерлейкін 2; МКЛ — мантийноклітинна лімфома;
 PBR — плацебо + бендамустин + ритуксимаб; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; ПЗН — інше первинне злоякісне новоутворення; ХЧА — Х-зчеплена агаммаглобулінемія.

Таблиця VI-3 Важливі потенційні ризики

Важливий потенційний ризик: Цереброваскулярні розлади	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Під час застосування ібрутинібу спостерігалися цереброваскулярні розлади, але вони не вважаються такими, що мають причинний зв'язок із лікуванням (не перелічені в розділі 4.8 КХЛЗ). Під час застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС спостерігалися цереброваскулярні розлади, проте причинно-наслідковий зв'язок здається малоймовірним, оскільки в більшості випадків були наявні інші обтяжувальні чинники, а також тривалий час до прояву явища в деяких випадках.
Фактори ризику та групи ризику	Було описано багато чинників ризику виникнення цереброваскулярних розладів, деякі з них є біологічними ознаками, як-от вік та стать, деякі з них є фізіологічними або патологічними характеристиками, як-от високий артеріальний тиск, рівень холестерину та фібриногену в сироватці крові, а деякі пов'язані з поведінкою, як-от куріння, дієта, вживання алкоголю та малорухливий спосіб життя; деякі — соціальні характеристики, як-от освіта, соціальний клас та етнічне походження; а деякі — чинники навколишнього середовища, які можуть бути фізичними (температура, висота над рівнем моря), географічними або психологічними. Крім того, усі медичні чинники, зокрема перенесені ТІА або інсульт, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь та порушення толерантності до глюкози, збільшують ризик виникнення інсульту. Загалом фібриляція передсердь (важливий ідентифікований ризик застосування лікарського засобу КАЛКВЕНС) може бути пов'язана з високим ризиком виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної

Таблиця VI-3 Важливі потенційні ризики

	системи.
Заходи з мінімізації ризиків	Немає
Важливий потенційний ризик: Гепатотоксичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Механізм, який лежить в основі випадків гепатотоксичності під час застосування акалабрутинібу наразі невідомий. Після комплексного аналізу випадків гепатотоксичності в програмі клінічних досліджень лікарського засобу КАЛКВЕНС серед пацієнтів з підвищенням рівня трансаміназ було отримано недостатньо даних, які підтверджували б наявність зв'язку між гепатотоксичністю та застосуванням лікарського засобу КАЛКВЕНС через вплив обтяжувальних чинників, відсутність клінічних симптомів і швидке одужання без лікування. У публікаціях щодо інших інгібіторів ВТК міститься недостатньо даних про випадки гепатотоксичності. В опорному дослідженні з вивчення раніше нелікованої МКЛ (ACE-LY-308) було відзначено незначний дисбаланс між групами щодо підвищення рівня трансаміназ (підвищення АЛТ/АСТ). Це підвищення рівня трансаміназ не супроводжувалося симптомами та ознаками ураження печінки або клінічно значущим підвищенням рівня білірубіну в сироватці крові. Немає достатніх доказів того, що це підвищення рівня трансаміназ пов'язане з явним ураженням печінки.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику розвитку гепатотоксичності, неспецифічні для лікарського засобу КАЛКВЕНС, належать старший вік, приналежність до жіночої статі, наявність хронічного гепатиту В і С та ВІЛ-інфекції. Додаткові фактори ризику включають добову дозу та метаболізм препарату, який став причиною порушення, а також ймовірність утворення токсичних реактивних метаболітів після печінкового метаболізму (Chalasani and Bjornsson 2010). Зловживання алкоголем, неалкогольна жирова хвороба печінки як основне захворювання та супутнє застосування ліків, наприклад деяких нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків та протисудомних препаратів, можуть збільшити ризик розвитку гепатотоксичності у пацієнта (Sandhu and Navarro 2020).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне повідомлення про ризик: Розділ 4.2 КХЛЗ

АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВТК — тирозинкіназа Брутона; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; КХЛЗ — Коротка характеристика лікарського засобу; ТІА — транзиторна ішемічна атака.

Таблиця VI-4 Відсутня інформація

Відсутня інформація: Довгострокова безпека	
Заходи з мінімізації ризиків	Немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду Дослідження ACE-CL-007 Довгострокова безпека буде додатково охарактеризована на основі рутинних заходів з фармаконагляду та результатів поточного дослідження ACE-CL-007, рандомізованого, багатоцентрового, відкритого, 3-групового дослідження фази III обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом, лікарського засобу КАЛКВЕНС в комбінації з обінутузумабом та монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС у пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ. Основною метою цього дослідження є оцінка ефективності та безпеки лікарського засобу КАЛКВЕНС у пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ (як монотерапія або комбінована терапія з обінутузумабом).
Відсутня інформація: Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне повідомлення про ризик: Розділ КХЛЗ: 4.2
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: D8223C00016 Застосування в пацієнтів із помірним та тяжким порушенням функції серця буде додатково охарактеризовано на основі рутинних заходів з фармаконагляду та результатів дослідження D8223C00016, багатоцентрового, відкритого, рандомізованого дослідження фази IV, метою якого є порівняння монотерапії лікарським засобом КАЛКВЕНС із лікуванням, обраним дослідником, у приблизно 60 дорослих пацієнтів (віком понад 18 років) із ХЛЛ та помірним або тяжким порушенням функції серця. Усі пацієнти повинні мати фракцію викиду лівого шлуночка < 50 %, оцінену за допомогою ехокардіографії. Оцінка безпеки включатиме ПЯ, СПЯ, ЯКІ, ПЯОІ, лабораторні показники (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі та інші за клінічними показаннями), фізикальні обстеження та показники життєво важливих функцій, кардіологічні обстеження (ЕКГ, холтерівське моніторування, ехокардіографія, кардіологічні біомаркери та МРТ серця) та інші обстеження, які вважаються критично важливими для оцінки безпеки досліджуваного лікування.

ПЯ — побічне явище; ПЯОІ — побічне явище, що становить особливий інтерес; ХЛЛ — хронічний лімфоцитарний лейкоз;

ЕКГ — електрокардіограма; ЯКІ — явище, що становить клінічний інтерес; МРТ — магнітно-резонансна томографія; СПЯ — серйозне побічне явище.

VI.2.3 Заплановані дослідження в післяреєстраційному періоді

VI.2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Для лікарського засобу КАЛКВЕНС немає жодних спеціальних вимог або досліджень, проведення яких є умовою для отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.3.2 Інші дослідження, заплановані в післяреєстраційному періоді

ACE-CL-007

Назва дослідження

Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите дослідження фази 3, що проводилося в 3 групах із застосуванням обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом, АСП-196 у комбінації з обінутузумабом та монотерапії АСП-196 в пацієнтів із раніше нелікованим хронічним лімфоцитарним лейкозом

Обґрунтування доцільності проведення дослідження

Це рандомізоване контрольоване дослідження фази III в пацієнтів з раніше нелікованим ХЛЛ має на меті визначити, чи лікування лікарським засобом КАЛКВЕНС у комбінації з обінутузумабом (група В) призводить до клінічно значущого покращення виживаності без прогресії (ВБП) порівняно з лікуванням обінутузумабом у комбінації з хлорамбуцилом (група А), а також чи лікування лікарським засобом КАЛКВЕНС у монотерапії (група С) призводить до клінічно значущого покращення ВБП порівняно з лікуванням у групі А.

Цілі дослідження

- Основна мета: Оцінити ефективність застосування обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом (група А) у порівнянні з лікарським засобом КАЛКВЕНС у комбінації з обінутузумабом (група В) за оцінкою незалежної експертної комісії (НЕК) ВБП відповідно до критеріїв Міжнародного семінару з хронічного лімфоцитарного лейкозу (IWCLL), проведеного у 2008 році, у пацієнтів із раніше нелікованим ХЛЛ.
- Вторинні цілі:
 - Оцінити ефективність застосування обінутузумабу в комбінації з хлорамбуцилом (група А) у порівнянні з монотерапією лікарським засобом КАЛКВЕНС (група С) за оцінкою НЕК ВБП відповідно до критеріїв IWCLL, проведеного у 2008 році.
 - Порівняти застосування обінутузумабу плюс хлорамбуцилу (група А) у порівнянні з акалабрутинібом плюс обінутузумабом (група В), а також обінутузумабу плюс хлорамбуцилу (група А) у порівнянні з монотерапією акалабрутинібом (група С) за такими показниками:

- частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за оцінкою НЕК відповідно до критеріїв IWCLL, проведеного у 2008 році;
- час до призначення наступного лікування (ЧПНЛ) (визначений як час від рандомізації до початку лікування ХЛЛ, не визначеного протоколом);
- загальна виживаність.
- Мета оцінки безпеки: Частота побічних явищ (ПЯ), включаючи ПЯ, явища, що становлять клінічний інтерес (ЯКІ), та побічні явища, що становлять особливий інтерес (ПЯОІ), а також серйозні побічні явища (СПЯ) та змін у лабораторних показниках.

Тривалість цього дослідження було змінено з 4,5 року до 10 років з метою збирання додаткової інформації про довгострокову безпеку. Результати цього поточного дослідження буде використано для подальшої характеристики відсутньої інформації про довгострокову безпеку в пацієнтів, які отримують лікування лікарським засобом КАЛКВЕНС.

D8223C00016

Назва дослідження

Монотерапія акалабрутинібом порівняно з лікуванням на вибір дослідника в пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом та серцевою недостатністю помірної та важкої ступеня

Обґрунтування доцільності проведення дослідження

ХЛЛ — це найпоширеніший вид лейкозу в дорослих в Європі та країнах Заходу ([Yao et al 2022](#)). У 2019 році світовий рівень захворюваності на ХЛЛ перевищив 100 000 випадків, при цьому лише в США проживало приблизно 200 000 осіб з ХЛЛ ([SEER 2024](#)).

Медіанний вік на момент діагностики ХЛЛ становить приблизно 70 років ([American Society of Clinical Oncology 2024](#)). Хоча поширеність людей, які страждають як на ХЛЛ, так і на серцево-судинні захворювання, не реєструється, пацієнти з ХЛЛ, імовірно, мають принаймні такий самий ризик серцево-судинних захворювань, як і загальна популяція ([Park et al 2019](#)), що, за оцінками, становить 75 % у людей віком 60–79 років і 86 % у людей віком понад 80 років ([Rodgers et al 2019](#)).

Інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТК) краще переносяться пацієнтами з ХЛЛ, ніж хіміємонотерапія; проте в разі застосування ібрутинібу були зафіксовані випадки серйозних і летальних серцевих аритмій, окрім фібриляції передсердь, що обмежило його застосування у пацієнтів із серцевою недостатністю ([Imbruvica SmPC](#)). Лікарський засіб КАЛКВЕНС, інгібітор ВТК другого покоління з більшою селективністю, показав нижчу

частоту фібриляції передсердь та побічних ефектів з боку серця, ніж ібрутиніб ([Byrd et al 2021](#)). Аналіз даних з безпеки лікарського засобу КАЛКВЕНС дозволяє припустити, що він добре переноситься пацієнтами з чинниками ризику розвитку серцево-судинних захворювань, виявленими під час скринінгу, проте профіль безпеки лікарського засобу КАЛКВЕНС у пацієнтів з ХЛЛ, які мають значні серцево-судинні захворювання або серцеву недостатність помірного та важкого ступеня, не встановлено.

Цілі дослідження

- Основна мета: Оцінити безпеку та переносимість монотерапії акалабрутинібом порівняно з лікуванням на вибір дослідника у пацієнтів з раніше нелікованим або рецидивним/рефрактерним (Р/Р) ХЛЛ і серцевою недостатністю помірного та важкого ступеня.
- Додаткова мета: Оцінити ступінь і тривалість відповіді пухлини та виживаність після лікування акалабрутинібом порівняно з лікуванням на вибір дослідника в пацієнтів з раніше нелікованим або Р/Р ХЛЛ і серцевою недостатністю помірного та важкого ступеня.