



# Zanubrutynib (Brukinsa<sup>®</sup>) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Analiza kliniczna

## Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, kontrola ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę BeiGene. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## Zamawiający

BeiGene Switzerland GmbH  
Aeschengraben 27  
4051 Basel

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	7
Streszczenie .....	9
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>20</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>21</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>23</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	23
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	24
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	25
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	25
3.5 Metody syntezy danych.....	26
3.6 Synteza jakościowa.....	27
3.7 Metody porównania pośredniego.....	27
3.7.1 Zmienne modelu .....	28
3.7.2 Dopasowanie populacji .....	29
3.7.3 Porównanie wyników.....	29
<b>4 Wyniki .....</b>	<b>30</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	30
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	31
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	33
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	33
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	36
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach .....	38
4.2.1.4 Opis populacji.....	39
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	44
4.3 Heterogeniczność badań .....	46
4.4 Analiza skuteczności .....	48
4.4.1 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie) .....	48
4.4.1.1 Odsetek odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie ..	48
4.4.1.1.1 Populacja całkowita.....	48
4.4.1.1.2 Analiza subpopulacji .....	49
4.4.1.2 Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie.....	50
4.4.1.3 Odsetek odpowiedzi znacznej na leczenie.....	51
4.4.1.4 Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	51
4.4.1.5 Czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej .....	52
4.4.1.6 Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej ...	53
4.4.1.7 Czas trwania odpowiedzi znacznej.....	53

4.4.1.8	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	54
4.4.1.9	Przeżycie całkowite .....	55
4.4.1.10	Jakość życia .....	56
4.4.1.11	Podsumowanie .....	57
4.4.2	Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie) .....	58
4.4.2.1	Wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	58
4.4.2.2	Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	58
4.4.2.3	Czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej .....	60
4.4.2.4	Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej ...	61
4.4.2.5	Czas trwania odpowiedzi znacznej .....	61
4.4.2.6	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	62
4.4.2.7	Przeżycie całkowite .....	64
4.4.2.8	Jakość życia .....	66
4.4.3	Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa) .....	68
4.4.3.1	Analiza skuteczności schematu BR .....	69
4.4.3.1.1	Odpowiedź na leczenie .....	69
4.4.3.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	70
4.4.3.1.3	Przeżycie całkowite .....	71
4.4.3.2	Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR .....	71
4.4.4	Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z DRC .....	74
4.4.4.1	Analiza skuteczności schematu DRC .....	74
4.4.4.1.1	Odpowiedź na leczenie .....	74
4.4.4.1.2	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	75
4.4.4.1.3	Przeżycie całkowite .....	76
4.4.4.2	Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC .....	76
4.4.5	Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN .....	79
4.4.5.1	Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	79
4.4.5.2	Wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	79
4.4.5.3	Czas trwania odpowiedzi .....	80
4.4.5.4	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	80
4.4.5.5	Przeżycie całkowite .....	81
4.4.6	Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN	83
4.4.6.1	Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	83
4.4.6.2	Wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	84
4.4.6.3	Czas trwania odpowiedzi .....	85
4.4.6.4	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	85
4.4.6.5	Przeżycie całkowite .....	85

4.4.7	Skuteczność zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 .....	86
4.4.7.1	Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	86
4.4.7.2	Wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	87
4.4.7.3	Przeżycie wolne od progresji choroby .....	87
4.4.7.4	Przeżycie całkowite .....	88
4.5	Analiza bezpieczeństwa .....	90
4.5.1	Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie) .....	90
4.5.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	90
4.5.1.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	91
4.5.1.3	Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania .....	95
4.5.1.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu ..	97
4.5.2	Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie) .....	97
4.5.2.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	98
4.5.2.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	98
4.5.2.3	Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania .....	101
4.5.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	103
4.5.3	Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa) .....	104
4.5.3.1	Analiza bezpieczeństwa schematu BR .....	105
4.5.3.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	105
4.5.3.1.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	106
4.5.3.2	Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR .....	107
4.5.4	Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem DRC (synteza jakościowa) .....	110
4.5.4.1	Analiza bezpieczeństwa schematu DRC .....	110
4.5.4.1.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	111
4.5.4.1.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	112
4.5.4.2	Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC .....	112
4.5.5	Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN ..	115
4.5.5.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	115
4.5.5.2	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	115
4.5.5.3	Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania .....	117
4.5.5.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	118
4.5.6	Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN .....	120
4.5.6.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	120
4.5.6.2	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	120
4.5.7	Bezpieczeństwo zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 .....	121
4.5.7.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	121

4.5.7.2	Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania.....	123
4.5.7.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu	124
4.6	Wyniki analizy MAIC.....	126
4.6.1	Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z BR.....	126
4.6.2	Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z DRC.....	127
4.6.3	Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z BR.....	129
4.6.4	Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z DRC.....	130
4.7	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL.....	131
5	Ograniczenia.....	134
5.1	Porównanie bezpośrednie.....	134
5.2	Synteza jakościowa.....	135
6	Dyskusja.....	138
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	138
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	140
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie).....	140
6.2.2	Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie pośrednie).....	142
6.2.3	Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa)	143
6.2.4	Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem DRC (synteza jakościowa).....	144
6.2.5	Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu i komparatorów.....	145
6.2.6	Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88.....	151
6.2.7	Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88	151
6.2.8	Wyniki analizy MAIC.....	152
7	Wnioski.....	153
8	Aneks.....	155
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych zanubrutynibu.....	155
8.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora - schemat BR.....	157
8.3	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora - schemat DRC.....	161
8.4	Kryteria Cook'a.....	167
8.5	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	168
8.6	Skala NICE dla badań jednoramiennych.....	170
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....	171
8.8	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	172
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych zanubrutynibu.....	173
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych zanubrutynibu.....	174
8.11	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów.....	175
8.12	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów.....	176

8.13	Charakterystyka populacji badania ASPEN z podziałem na pacjentów z RR oraz TN WM..	180
8.14	Wyniki jakości życia pacjentów z badania ASPEN - podskale (kohorta 1) .....	183
8.15	Przegląd systematyczny dla schematu BR i schematu DRC .....	186
8.15.1	Metodyka .....	186
8.15.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	186
8.15.2.1	Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy .....	189
8.15.2.2	Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	193
8.15.2.3	Kryteria włączenia pacjentów w badaniach .....	194
8.15.2.4	Opis populacji .....	195
8.15.2.4.1	Badania dotyczące BR.....	195
8.15.2.4.2	Badania dotyczące DRC.....	197
8.15.2.5	Opis punktów końcowych .....	199
8.16	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	201
<b>Spis rycin .....</b>		<b>202</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>204</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>209</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	Brak danych
BID	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
BR	Schemat leczenia: bendamustyna, rytuksymab
BTK	Kinaza tyrozynowa Burtona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
DRC	Schemat leczenia: deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-5D	<i>European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> )
IRC	Niezależna Komisja Oceniająca (ang. <i>independent review committee</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
MAIC	Rodzaj porównania pośredniego (ang. <i>matching adjusted indirect comparisons</i> )
MR	Odpowiedź minimalna (ang. <i>minor response/minimal response</i> )
MRR	Odsetek odpowiedzi znacznej (ang. <i>major response rate</i> )
n.d.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	Odsetek odpowiedzi ogólnej (ang. <i>overall response rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	Choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> )
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
QD	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
R/R	Nawracająca/oporna (ang. <i>relapsed/refractory</i> )
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )



<b>TN</b>	Wcześniej nieleczona (ang. <i>treatment-naive</i> )
<b>TTD</b>	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WM</b>	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i> )

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Makroglobulinemia Waldenströma (WM) to współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego zajmującego szpik kostny z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego. Co najmniej 25% pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma nie ma żadnych objawów związanych z chorobą, a nowotwór zostaje zdiagnozowany na podstawie nieprawidłowych wyników badań krwi zleconych podczas rutynowej wizyty. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma wynikają z nacieczenia szpiku kostnego przez komórki chłoniaka oraz obecności białka monoklonalnego klasy IgM. U ponad połowy pacjentów z WM, w momencie rozpoznania występują niespecyficzne objawy konstytucyjne, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka i nocne poty. Około 15% - 20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Jednym z najczęstszych objawów makroglobulinemii Waldenströma są cytopenie, głównie anemia. Niedokrwistość stanowi najczęstszy powód, dla którego pacjenci z WM wymagają leczenia - w praktyce klinicznej występuje ona u 72% pacjentów w momencie rozpoznania.

Celem leczenia makroglobulinemii Waldenströma jest złagodzenie objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań i uszkodzenia narządów wewnętrznych. Wśród obecnie dostępnych opcji terapeutycznych wymienia się chemioterapię środkami alkilującymi, terapię biologiczną przeciwciałami monoklonalnymi, inhibitory proteazomu, terapie celowane oraz zabiegi chirurgiczne i inne, w tym splenektomia (chirurgiczne usunięcie śledziony), plazmafereza czasowo usuwająca IgM z surowicy (zwłaszcza w przypadku zespołu nadlepkkości), celowana radioterapia obniżająca rozmiar węzłów chłonnych lub mas w komórkach WM i transplantacja komórek macierzystych. W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. Stale wskazuje się na istnienie znaczącej niezaspokojonej potrzeby zwiększenia liczby opcji leczenia WM, zwłaszcza w przypadku pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie WM, dla których nie ma obecnie jasnego standardu leczenia, a leczenie uzupełniające z zastosowaniem chemioimmunoterapii ma ograniczoną skuteczność.

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), który tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności kinazy. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B. Produkt leczniczy Brukinsa® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

## Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dwóch populacji dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM): (1) populacji po co najmniej jednej linii leczenia oraz (2) populacji dorosłych chorych z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu, w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją oraz badań jednoramiennych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalą do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Ze względu na dobór komparatorów, dla których dane uzyskane w przeglądzie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu nie dostarczyły danych umożliwiających przeprowadzenia porównania bezpośredniego, zidentyfikowano potrzebę przeprowadzenia przeglądu systematycznego piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Przegląd systematyczny dla komparatorów BR i DRC przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane, korzystając z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Jakość badań jednoramiennych przeprowadzono zgodnie z zaproponowaną przez NICE skalą do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Odnalezione dowody naukowe pozwoliły na przeprowadzenie porównania bezpośredniego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem. Ze względu na brak dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednie i pośrednie zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) przeprowadzono syntezę jakościową.

Wyżej opisane przeglądy systematyczne przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez przynajmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie, o ile było to możliwe, syntezie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy (ASPEN) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (N=201 (199 pacjentów otrzymało leczenie); mediana okresu obserwacji: 19,4 miesiące; oddzielnie przedstawiono wyniki dla pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 stanowiących jedno ramię badania: N=28 (26 pacjentów poddano ocenie skuteczności leczenia), mediana okresu obserwacji: 17,9 miesiące; dodatkowo przedstawiono długoterminowe wyniki badania obejmujące medianę 43 miesiące obserwacji),
- 1 jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy (BGB-3111 AU-003) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu z 3-letniego okresu obserwacji (N=77),
- 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej bendamustyna i rytuksymab (BR) (liczba pacjentów: od 30 do 71, mediana okresu obserwacji: od 7,5 do 32 miesiące),
- 1 jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) (N=72, mediana okresu obserwacji: 23,4 miesiące),
- 1 retrospektywne badanie obserwacyjne (Paludo 2017, Paludo 2018) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) (N=50; mediana okresu obserwacji 51 miesiące).

W badaniu ASPEN pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWW, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*). Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia należały również: wskaźniki oceny odpowiedzi na leczenie tj. odsetek odpowiedzi całkowitej (ORR) i odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia. W analizie oceniano także bezpieczeństwo.

### **Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)**

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy: ASPEN. Analizą objęto kohortę 1 badania ASPEN, stanowiącą pacjentów z mutacją MYD88 (pacjenci z kohorty 2, bez obecności mutacji MYD88, przyjmowali wyłącznie zanubrutynib, stanowiąc grupę bez randomizacji).

#### **Skuteczność**

Porównanie zanubrutynibu z ibrutynibem pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego tj. odsetka CR albo VGPR w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR lub VGPR wyniósł 28,4% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynibu w porównaniu do 19,2% dla grupy z ibrutynibem. Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu trwania omawianego punktu końcowego ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu. W ciągu 18 miesięcy oszacowany odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z VGPR wynosił 92,9% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 64,2% dla grupy z ibrutynibem. Mediana czasu do osiągnięcia VGPR wyniosła 4,80 miesiące w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 7,39 miesięcy w grupie z ibrutynibem.

Wyniki porównania zanubrutynibu z ibrutynibem w zakresie wskaźników oceny odpowiedzi tj. ORR, MRR, a także uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (w badaniu analizowano CR, VGPR, PR, MR, SD, PD) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami.

W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu PFS zarówno w grupie z zanubrutynibem, jak i ibrutynibem. W ciągu 18 miesięcy odsetek PFS był porównywalny między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosił odpowiednio 85,0% vs. 83,8%.

Oszacowane OS, stanowiące eksploracyjny punkt końcowy badania, wyniosło 97% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 93% dla grupy z ibrutynibem, w ciągu 18 miesięcy. Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie z zanubrutynibem oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie z ibrutynibem.

Wyniki oceny jakości życia, stanowiącej eksploracyjny punkt końcowy badania wskazały, że w większości ocen QoL zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy w odniesieniu do ibrutynibu, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli VGPR. Tendencja ta była najbardziej widoczna w wynikach kwestionariusza EQ-5D oraz QLQ-C30 w podskalach: apetytu, duszności, zmęczenia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról.

Długoterminowa (mediana 43 [REDACTED] miesięcy obserwacji) ocena skuteczności wskazała na wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii w obu analizowanych grupach. W czasie mediany 44,1 miesięcy obserwacji odsetek CR lub VGPR wyniósł 36,3% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 25,3% dla grupy z ibrutynibem. [REDACTED]

[REDACTED] W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową był wyższy w grupie z zanubrutynibem i wynosił 90,6% w porównaniu do

79,3% dla grupy z ibrutynibem [redacted]. Mediana czasu do osiągnięcia CR lub VGPR była niższa w grupie z zanubrutynibem i wyniosła 6,7 miesięcy w porównaniu do 16,6 miesięcy w grupie z ibrutynibem.

W ciągu 42 miesięcy odsetek PFS wyniósł 78,3% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 69,7% dla ibrutynibu. [redacted]

W ciągu 42 miesięcy oszacowane OS było porównywalne między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosiło odpowiednio 87,5% vs. 85,2%. [redacted]

### Bezpieczeństwo

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem należały: neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Z kolei najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących ibrutynib były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. **Terapia zanubrutynibem wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni, obrzęków obwodowych, migotania/trzepotania przedsionków oraz zapalenia płuc w porównaniu do ibrutynibu.** Z kolei istotnie częściej w grupie z zanubrutynibem zgłaszana była neutropenia.

Nie wykazano istotnej różnicy między grupą zanubrutynibu a ibrutynibu w zakresie wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz w zakresie większości ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiło zapalenie płuc dla którego istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia odnotowano w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu.

Długoterminowa (mediana 43 miesięcy obserwacji [redacted]) ocena bezpieczeństwa wskazała na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem skurczów mięśni, migotania/trzepotania przedsionków, zapalenia płuc, zapalenia płuc  $\geq 3$ . stopnia, omdlenia i nadciśnienia  $\geq 3$  stopnia, w porównaniu do ibrutynibu. W grupie z zanubrutynibem odnotowano także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Neutropenia wystąpiła stosunkowo wcześniej, jednak częstość występowania zmniejszała się z czasem u pacjentów otrzymujących zanubrutynib.

### Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR (synteza jakościowa)

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASPEN (analizie poddano wyniki dla kohorty 1) i jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011, dotyczących schematu BR. Przy porównywaniu wyników należy wziąć pod uwagę różnice w zakresie charakterystyki populacji objętych badaniami obu porównywalnych interwencji, między innymi te dotyczące statusu mutacji MYD88<sup>L265P</sup> (od 85,7% do 100,0% pacjentów w badaniu ASPEN vs. 73,7% w badaniu Paludo 2018, w większości badań BR nie podano informacji o statusie mutacji). Ponadto, badania zanubrutynibu obejmowały większą liczebność populacji w porównaniu do badań BR (77 i 102 pacjentów w badaniach zanubrutynibu vs. 30-71 pacjentów w badaniach BR).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową w postaci tabelarycznego zestawienia wyników (Tab. 1, Tab. 2).

### Skuteczność

Porównanie jakościowe wskazało na wyższą skuteczność zanubrutynibu w porównaniu do terapii skojarzonej BR w zakresie:

- ORR (94,1% i 95,9% vs. od 79,2% i 94,6%),

- CR/VGPR (28,4% i 45,2% vs. od 15,5% do 40,5%),
- odsetka PFS, ocenianego w ciągu 24 miesięcy (80,5% vs. 66%).

Podobne częstości podczas stosowania zanubrutynibu oraz schematu BR odnotowano w zakresie MRR (77,5% i 82,2% vs. od 74,6% do 81,1%).

### Bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na **mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem:**

- małopłytkowości jakiegokolwiek stopnia (9,9% vs 26,7%),
- neutropenii (18,2% i 28,7% vs. 38,3%),
- neutropenii  $\geq 3$ . stopnia (15,6% i 18,8% vs. od 11,7% do 35,2%),
- zapalenia płuc  $\geq 3$ . stopnia (1,0% i 3,9% vs. 5,6%).

Nudności, wysypka, gorączka jakiegokolwiek stopnia, gorączka  $\geq 3$ . stopnia, ból głowy  $\geq 3$ . stopnia, małopłytkowość  $\geq 3$ . stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowywane były z podobną częstością w grupie z zanubrutynibem i w grupie przyjmującej schemat BR.

Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. biegunki (19,5% i 20,8% vs. 6,7%), infekcji górnych dróg oddechowych (23,8% i 51,9% vs. od 1,4% do 13,3%), wysypki (12,9% i 16,9% vs. 2,8% i 6,7%) oraz bólu głowy jakiegokolwiek stopnia (14,9% i 18,2% vs. 1,7%).

### Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC (synteza jakościowa)

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do schematu DRC oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASPEN (analizie poddano wyniki dla kohorty 1) i jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 2 badań - jednoramiennego badania klinicznego II fazy (Dimopoulos 2007) oraz badania obserwacyjnego (Paludo 2018, Paludo 2017), dotyczących schematu DRC. Ważne jest, aby zwrócić uwagę na kluczowe różnice w badanych populacjach. Populacje badań DRC mają ogólnie lepsze rokowanie niż populacje włączone do badań ASPEN i BGB-3111 AU-003. W związku z tym obserwowane różnice jakościowe w zakresie najważniejszych punktów końcowych mogą być niedoszacowane (tj. różnice między DRC a zanubrutynibem mogłyby być większe, gdyby populacje DRC dokładnie odzwierciedlały populacje włączone do badań z zanubrutynibem). W szczególności należy zwrócić uwagę na większą liczbę pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach DRC w porównaniu do randomizowanego badania klinicznego zanubrutynibu - ASPEN, które obejmowało znaczną większość tj. 82% pacjentów z R/R WM. Przy porównywaniu wyników należy wziąć pod uwagę również różnice w zakresie charakterystyki populacji objętych badaniami obu porównywalnych interwencji, między innymi te dotyczące mediany wieku pacjentów (67-70 lat w badaniach zanubrutynibu vs. 68-69 w badaniach DRC), a także statusu mutacji MYD88<sup>L265P</sup> (od 85,7% do 100,0% pacjentów w badaniu ASPEN vs. 82,2% w badaniu Paludo 2018). Ponadto, badania zanubrutynibu obejmowały większą liczebność populacji w porównaniu do badań DRC (77 i 102 pacjentów w badaniach zanubrutynibu vs. 50-72 pacjentów w badaniach DRC).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową w postaci tabelarycznego zestawienia wyników (Tab. 1, Tab. 2).

### Skuteczność

Porównanie jakościowe wskazało na wyższą skuteczność zanubrutynibu w porównaniu do terapii skojarzonej DRC w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- ORR (94,1% i 95,9% vs. 83,3% i 87,3%),
- MRR (77,5% i 82,2% vs. 68,1%),
- CR/VGPR (28,4% do 45,2% vs. 4,3%),
- odsetka PFS, ocenianego w ciągu 24 miesięcy (80,5% vs. 53% i 67%),
- OS w ciągu 24 miesięcy (94,1% vs. 81%).

### Bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na **mnijšie ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem:**

- neutropenii (18,2% i 28,7% vs. 33,3% i 39,0%),
- małopłytkowości (9,9% vs. 6,9% i 20,0%).

Ból głowy jakiegokolwiek stopnia, ból głowy  $\geq 3$ . stopnia, neutropenia  $\geq 3$ . stopnia, małopłytkowość  $\geq 3$ . stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowywane były z podobną częstością w grupie z zanubrutynibem i w grupie przyjmującej schemat DRC.

Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu DRC zarejestrowano w zakresie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. infekcji górnych dróg oddechowych (23,8% i 51,9% vs. 13,9%) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (4,0% i 13,2% vs. 1,0% i 1,4%).

### Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88

Dane literaturowe wskazują, że brak mutacji w genie MYD88 dotyczy znacznej mniejszości pacjentów z WM tj. od około 3% do 7%. U pacjentów, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego (MYD88WT) przebieg naturalny, profile genomowe i odpowiedź na leczenie różnią się od populacji z MYD88MUT, co prowadzi do tego, iż niektórzy sugerują, że stanowi to unikalną jednostkę kliniczno-patologiczną. W wytycznych klinicznych również wskazuje się na wpływ statusu mutacji genu MYD88 na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie.

Kohortę 2 randomizowanego badania klinicznego ASPEN stanowili pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, w tym 26 (92,9%) pacjentów z udokumentowanym dzikim typem mutacji MYD88 (MYD88WT) oraz 2 (7,1%) pacjentów z nieznanym statusem mutacji MYD88, wynikającym z niewystarczającej ilości aspiratu szpiku kostnego do wykrycia mutacji.

Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Wyniki tej części badania wskazały, że monoterapia zanubrutynibem może wywołać wysokiej jakości odpowiedź na leczenie u pacjentów z MYD88WT WM. W medianie 17,9 miesięcy obserwacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 80,8% (21 z 26 pacjentów), odpowiedź znaczną (odpowiedź częściowa i lepsza) osiągnęło 50% (13 z 26) analizowanej populacji, a 27% (7 z 26) pacjentów osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową. Po 18 miesiącach szacunkowe wskaźniki PFS i OS wynosiły odpowiednio 68% i 88%, podczas gdy mediana DOR nie została osiągnięta. Długoterminowa (mediana 43 miesięcy obserwacji) ocena skuteczności leczenia wskazała na wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii - 65% pacjentów leczonych zanubrutynibem uzyskało znaczną odpowiedź na leczenie, w tym 31% odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową. Jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie.

W ciągu 42 miesięcy oszacowane PFS i OS wynosiły odpowiednio 53,8% i 83,9%.

Zanubrutynib był na ogół dobrze tolerowany w analizowanej kohorcie pacjentów (pacjenci z MYD88<sup>WT</sup> WM). Profil bezpieczeństwa był

zgodny z tym odnotowanym u pacjentów z obecnością mutacji w genie MYD88 (kohorta 1 badania ASPEN). Infekcje stanowiły najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR i DRC (analiza MAIC)**

W celu oszacowania względnego efektu terapii zanubrutynibem w porównaniu do terapii skojarzonych BR i DRC zdecydowano się zaprezentować wyniki analizy MAIC, aby zredukować (przynajmniej częściowo) potencjalną stronniczość czy błędy wynikające z różnych konstrukcji badań i charakterystyki populacji. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu - ASPEN, jedno schematu BR - Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC - Dimopoulos 2007.

W analizie MAIC, w ramach porównania terapii ocenie poddano PFS oraz OS. Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa porównano częstości występowania następujących punktów końcowych: anemia, nadciśnienie, neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia.

Wyniki porównania MAIC wskazują, że leczenie zanubrutynibem było związane [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w porównaniu z BR [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w porównaniu z DRC. Wyniki porównania MAIC w zakresie bezpieczeństwa wskazały na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]



Tab. 1. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	R/R WM, %**	Mediana wieku	Mutacja MYD88 <sup>L265P</sup> , %	Mediana obserwacji (mies.)	Punkty końcowe											
								ORR		MRR		CR/VGPR		PFS, mediana		PFS, odsetek bez zdarzeń		OS, odsetek bez zdarzeń	
								%	N	%	N	%	N	mies.	N	%	N	%	N
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	RCT; otwarte, III faza	102	81,4	70	100,0	19,4	94,1	102	77,5	102	28,4	102	NE	-	85,0 (po 18 mies.) 84,9 (po 30 mies.)	102	97 (po 18 mies.)	102
	BGB-3111 AU-003	otwarte, I/II faza	77	68,8	67	85,7	30,3	95,9	73	82,2	73	45,2	73	NE	-	80,5 (po 24 mies.)	73	94,1 (po 24 mies.)	73
ibrutynib	ASPEN, kohorta 1	RCT; otwarte, III faza	99	81,8	70	100,0	19,4	92,9	99	77,8	99	19,2	99	NE	-	83,8 (po 18 mies.) 77,6 (po 30 mies.)	99	93 (po 18 mies.)	99
BR	Paludo 2018	retrospektywne obserwacyjne	44	73,3	66	73,7‡	32	94,6	37	81,1	37	40,5	37	58	44	66 (po 24 mies.)	44	b.d.	-
	Tedeschi 2015	retrospektywne obserwacyjne	71	100,0	72	b.d.	19	80,3	71	74,6	71	15,5	71	NE	-	b.d.	-	72 (po 48 mies.)	71
	Treon 2011*	retrospektywne obserwacyjne	30	100,0	68	b.d.	7,5	79,2	24	79,2	24	20,8	24	13,2	30	b.d.	-	b.d.	-
DRC	Dimopoulos 2007	badanie kliniczne, faza II	72	0,0	69	b.d.	23,4	83,3	72	b.d.	-	6,9	72	b.d.	b.d.	67 (po 24 mies.)	72	81 (po 24 mies.)	72
	Paludo 2017	retrospektywne obserwacyjne	50	50,0	68	82,8‡‡	51	87,2	47	68,1	47	4,3	47	31	50	53 (po 24 mies.)	50	b.d.	-

b.d. - brak danych, BR - bedamustyna-rytuksymab, CR - odpowiedź całkowita, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, NE - nie do oszacowania (ang. *not estimable*), NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*), PFS - przeżycie wolne od progresji, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, OS - przeżycie całkowite, R/R - nawracająca/oporna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, WM - makroglobulinemia Waldenströma

\* w badaniu Treon 2011 uwzględniono pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

\*\* pozostała część stanowi odsetek pacjentów nieleczonych

‡ dane odnośnie mutacji dostępne wyłącznie dla 19 pacjentów leczonych BR

‡‡ dane odnośnie mutacji dostępne wyłącznie dla 29 pacjentów leczonych DRC

Tab. 2. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	R/R WM, %	Mediana wieku	Mutacja MYD88 L265P, %	Mediana obserwacji (miesiące)	Zdarzenia niepożądane ogółem, %									Hematologiczne AEs, %				Inne, %	
								Biegunka	Infekcja górnych dróg oddechowych	Wysypka	Nudności	Gorączka		Zapalenie płuc ≥3. st.	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		AEs prowadzące do przerwania leczenia	AEs prowadzące do zgonu
												dowolnego st.	≥3. st.		dowolnego st.	≥3. st.	dowolnego st.	≥3. st.	dowolnego st.	≥3. st.		
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	RCT; otwarte, III faza	101	81,4	70	100,0	19,4	20,8	23,8	12,9	14,9	12,9	2,0	1,0	14,9	1,0	28,7	18,8	9,9	5,9	4,0	1,0
	BGB-3111 AU-003†	otwarte, I/II faza	77	68,8	67	85,7	30,3	19,5	51,9	16,9	14,3	b.d.	b.d.	3,9	18,2	2,6	18,2	15,6	b.d.	b.d.	13,2	6,5
Ibrutynib	ASPEN, kohorta 1	RCT; otwarte, III faza	98	81,8	70	100,0	19,4	31,6	28,6	16,3	13,3	12,2	2,0	7,1	11,2	1,0	13,3	8,2	10,2	3,1	9,2	2,0
BR	Paludo 2018	retrospektywne obserwacyjne	60	73,3	66	73,7 †	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,5	0,0	b.d.	1,7	0,0	38,3	11,7	26,7	1,7)	b.d.	b.d.
	Tedeschi 2015	retrospektywne obserwacyjne	71	100,0	72	b.d.	19	b.d.	1,4	2,8	b.d.	b.d.	b.d.	5,6	b.d.	b.d.	b.d.	35,2	b.d.	b.d.	b.d.	1,4
	Treon 2011*	retrospektywne obserwacyjne	30	100,0	68	b.d.	7,5	6,7	13,3	6,7	16,7	15,5*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
DRC	Dimopoulos 2007	badanie kliniczne, faza II	72	0,0	69	b.d.	23,4	b.d.	13,9	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	19,4	1,4	33,3	8,3	6,9)	0,0	1,4	1,4
	Paludo 2017	retrospektywne obserwacyjne	100	50,0	68	82,8 ††	51	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,0	0,0	39,0	20,0	20,0	7,0	1,0	b.d.

AE - zdarzenie niepożądane, b.d. - brak danych, BR - bendamustyna-rytuksymab, R/R - nawracająca/oporna, WM - makroglobulinemia Waldenströma

† dane dotyczą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u 77 pacjentów z WM leczonych zanubrutynibem, którzy zostali włączeni do badania; wymienione zdarzenia niepożądane wystąpiły u >10% pacjentów lub, w przypadku zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia, u >2% pacjentów, w dniu lub przed datą odcięcia danych 31 sierpnia 2019 r.

\* odsetek dla 71 pacjentów

‡ dane odnośnie mutacji dostępne wyłącznie dla 19 pacjentów leczonych BR

## dane odnośnie mutacji dostępne wyłącznie dla 29 pacjentów leczonych DRC

## Wnioski

Wyniki porównania bezpośredniego zanubrutynibu z ibrutynibem wskazały na wyższy odsetek odpowiedzi całkowitej/bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie z zanubrutynibem. Leczenie zanubrutynibem wiązało się także z krótszym czasem do uzyskania odpowiedzi całkowitej/bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w porównaniu do ibrutynibu. Wyniki oceny jakości życia, stanowiącej eksploracyjny punkt końcowy badania, wskazały, że w większości ocen QoL zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy w odniesieniu do ibrutynibu, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie. Długoterminowa analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała, że zanubrutynib w porównaniu z ibrutynibem wiązał się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni, migotania/trzepotania przedsionków, zapalenia płuc, omdlenia i nadciśnienia. U pacjentów leczonych zanubrutynibem odnotowano większe ryzyko wystąpienia neutropenii, jednak bez większej podatności na infekcje w porównaniu z ibrutynibem.

Wyniki syntezy jakościowej wskazały na przewagę zanubrutynibu nad terapią skojarzoną BR w zakresie: przeżycia wolnego od progresji choroby, całkowitego odsetka odpowiedzi oraz odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie. Podobne częstości podczas stosowania zanubrutynibu oraz schematu BR odnotowano w zakresie odsetka odpowiedzi znacznej na leczenie. Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem małopłytkowości jakiegokolwiek stopnia, neutropenii jakiegokolwiek stopnia, neutropenii  $\geq 3$ . stopnia oraz zapalenia płuc  $\geq 3$ . stopnia. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie ryzyka wystąpienia biegunki, infekcji dróg oddechowych, wysypki oraz bólu głowy jakiegokolwiek stopnia.

Porównanie jakościowe zanubrutynibu z terapią skojarzoną DRC wskazało na wyższą skuteczność zanubrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka odpowiedzi znacznej oraz odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa wskazały na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem neutropenii i małopłytkowości. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu DRC zarejestrowano w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Wyniki analizy MAIC tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji) pozwoliły

Zanubrutynib, inhibitor BTK drugiej generacji, przy podobnej skuteczności do inhibitora BTK pierwszej generacji - ibrutynibu, wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa, co istotne jest zwłaszcza dla pacjentów starszych z obecnością chorób współistniejących oraz u których stosowanie ibrutynibu jest przeciwwskazane. Zanubrutynib jest także alternatywą dla innych stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów. Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma przez wprowadzenie zanubrutynibu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dwóch populacji dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM): (1) populacji po co najmniej jednej linii leczenia oraz (2) populacji dorosłych chorych z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z makroglobulinemią Waldenströma (WM) po co najmniej jednej linii leczenia oraz dorośli chorzy z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii.
Interwencja (I)	Zanubrutynib (Brukinsa®)
Komparator (C)	ibrutynib schemat bendamustyna i rytuksymab (BR) schemat deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrolowane badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• jednoramienne badania kliniczne,</li> <li>• badania obserwacyjne.</li> </ul>

Wnioskowane wskazanie refundacyjne

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Brukinsa® (zanubrutynib), w dawkowaniu zgodnym z ChPL, w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w populacji chorych z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii oraz w populacji wcześniej nieleczonej u chorych nie kwalifikujących się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Brukinsa® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Komparatorami dla zanubrutynibu będą ibrutynib, schemat bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz schemat deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC). Terapia ibrutynibem, jak i

schemat leczenia BR oraz DRC rekomendowane są przez polskie wytyczne - Polską Grupę Szpiczakową (2021 rok) oraz Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (2020 rok). Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 roku oraz *International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia* z 2020 roku wymieniają terapię ibrutynibem oraz schematy BR i DRC wśród preferowanych terapii. NCCN nadało terapii ibrutynibem kategorię rekomendacji 1., która wskazuje na istnienie wysokiej jakości dowodów oraz jednogłośnego konsensusu zalecającego interwencję. Wymienione opcje terapeutyczne są rekomendowane także w najnowszych wytycznych *British Society for Haematology 2022*, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2022*, *Mayo Clinic 2021* oraz *European Myeloma Network 2018* i *European Society for Medical Oncology 2018*. W Polsce bendamustyna, rytuksymab oraz cyklofosfamid są obecnie refundowane w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w ramach katalogu chemioterapii. Ponadto, dostępny na rynku ibrutynib został uznany przez Europejską Agencję Leków za odpowiedni komparator dla zanubrutynibu. Ibrutynib uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (decyzja ta została wydana przez AOTMiT w 2018 roku).

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia w niniejszej analizie były: odsetek odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie, odsetek odpowiedzi znacznej na leczenie, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, najlepsza odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas trwania odpowiedzi znacznej, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite i jakość życia. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

Do analizowanych typów badań należały kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, jednoramienne badania kliniczne oraz badania obserwacyjne.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

- Medline (PubMed): do 30.11.2022,
- EMBASE (Embase.com): do 30.11.2022,
- Cochrane Library: do 30.11.2022.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów tj. schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) przeprowadzono odrębnie (aneks 8.2 i 8.3). Szczegółowy opis metodyki przeglądu badań dla BR i DRC przedstawiono w aneksie 8.15.



## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma kwalifikowano: prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania jednoramienne obejmujące przynajmniej część ośrodków europejskich i/lub USA, badania efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne) dla  $\geq 25$  pacjentów.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma lub wcześniej nieleczoną z powodu nie kwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii*.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Zanubrutynib (schemat dawkowania zgodny z ChPL)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Ibrutinib (schemat dawkowania zgodny z ChPL) Bendamustyna i rytuksymab Deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• przeżycie całkowite,</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>• badania jednoramienne obejmujące przynajmniej część ośrodków europejskich i/lub USA,</li> <li>• badania efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne) dla <math>\geq 25</math> pacjentów,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>• przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny,</li> <li>• analizy <i>post hoc</i>,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> </ul>	
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji</li> <li></li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

\* wyjątek stanowi sytuacja, w której dla danej interwencji brak jest badań z wyższego poziomu wiarygodności tj. badań eksperymentalnych obejmujących dokładnie wskazaną populację, w takim przypadku dopuszcza się włączenie badań eksperymentalnych obejmujących pacjentów wcześniej nieleczonych (bez podania przyczyny nieleczenia)

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.5) opisanej w podręczniku *Cochrane Handbook*.

Do oceny jakości badań jednoramiennych użyto skali NICE, którą przedstawiono w Aneksie 8.6 (skala NICE).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 5).

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD) oraz iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) oraz zmiennych ciągłych w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane wraz z 95% przedziałem ufności.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych w analizie bezpieczeństwa obliczano ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*,) oraz różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*).

W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku ryzyka względnego obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*).

Nie wykonano metaanalizy wyników, ponieważ do analizy włączono wyłącznie jedno randomizowane badanie kliniczne oraz badania bez grupy kontrolnej. Nie wykonano także metaanalizy proporcji (w przypadku dychotomicznych punktów końcowych) ze względu na różne okresy obserwacji w poszczególnych badaniach.

Do dodatkowych obliczeń statystycznych wykorzystano program RevMan wersja 5.2 oraz Microsoft Excel 365.

### 3.6 Synteza jakościowa

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) (zarówno bezpośredniego, jak i porównania pośredniego przez wspólny komparator) przeprowadzono syntezę jakościową w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i obu komparatorów. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy. Analizie jakościowej poddano tylko te punkty końcowe, które raportowane były zarówno w badaniach zanubrutynibu, jak i odpowiednio BR lub DRC.

### 3.7 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) można rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak:

- proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. *naive comparison*);
- porównanie z danymi historycznymi (ang. *benchmarking with historical controls*);
- porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. *matching--adjusted indirect comparison*) (AOTMiT 2016).

Ze względu na istotne różnice w zakresie metodologii i charakterystyki populacji badań zanubrutynibu, schematu BR i schematu DRC w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić dodatkowo porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) (NICE 2021). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC

uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu - ASPEN, jedno schematu BR - Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC - Dimopoulos 2007.

Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, która ma na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodne porównanie interwencji (AOTMiT 2016).

Analiza MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów przynajmniej jednej interwencji, w przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań. Na podstawie danych od indywidualnych pacjentów wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora (AOTMiT 2016).

W ramach analizy MAIC przeprowadzono porównanie 3 zestawów par (Tab. 6). Oprócz dwóch porównań, które dopasowały ogólną populację zanubrutynibu (N=102) do populacji BR (N=71) i DRC (N=72) osobno, przeprowadzono analizę podgrup, dopasowując pacjentów leczonych zanubrutynibem z nawrotową/oporną na leczenie WM (n=83) do populacji BR (N=71), biorąc pod uwagę, że populacja BR składała się wyłącznie z pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie postacią WM. Z uwagi na wnioskowaną populację docelową obejmującą pacjentów z WM po co najmniej jednej linii leczenia oraz chorych z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, odstąpiono od przedstawienia wyników MAIC wyłącznie dla pacjentów z R/R WM.

Tab. 6. Grupy porównywane w ramach MAIC (NICE 2021).

Porównanie	Populacja zanubrutynibu	Populacja komparatora
1	102 pacjentów w ramieniu zanubrutynibu badania ASPEN (populacja ITT)	71 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM w badaniu schematu BR
2	83 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM leczonych zanubrutynibem w badaniu ASPEN (populacja ITT)	71 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM w badaniu schematu BR
3	102 pacjentów w ramieniu zanubrutynibu badania ASPEN (populacja ITT)	72 pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu schematu DRC

### 3.7.1 Zmienne modelu

- Na potrzeby porównania skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR oraz schematem DRC przeprowadzono porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Do zmiennych, które zostały dopasowane do obliczenia wag w głównej analizie MAIC należały: Wiek ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  lat;  $\leq 65$ , 66-75 vs.  $> 75$  lat),
- Liczba wcześniejszych terapii (0-3 vs.  $> 3$  linie leczenia; 1-3 vs. 3 linie leczenia),
- Stan sprawności ECOG (0-1 vs.  $> 1$ ),
- Status mutacji MYD88/CXCR4,
- Stężenie IgM ( $\leq 40$  vs.  $> 40$  g/l),
- Stężenie B2-mikroglobuliny ( $\leq 3$  vs.  $> 3$  mg/L),
- Liczba płytek krwi ( $\leq 100$  vs.  $> 100 \times 10^9/L$ ),

- Stężenie hemoglobiny ( $\leq 110$  vs.  $>110$  g/L).
- Obecność choroby pozaszpikowej,
- WM IPSS.

### 3.7.2 Dopasowanie populacji

Aby dostosować się do różnic w wyjściowej charakterystyce pacjenta i choroby między badaniami, wykorzystano algorytm dopasowywania zaproponowany przez Signorovitcha i in. Z 2012 roku. W szczególności indywidualne dane pacjentów leczonych zanubrutynibem uzyskane z badania ASPEN ponownie dopasowano, tak aby średnia ważona charakterystyka wyjściowa była zgodna z opisywanymi oddzielnie w publikacjach dotyczących badań komparatorów. W procesie dopasowywania, każdemu pacjentowi przypisano wagę reprezentującą odwrotność szansy bycia w ramieniu z zanubrutynibem badania ASPEN w porównaniu do bycia w określonym badaniu komparatora. Pacjenci w ramieniu z zanubrutynibem, którzy byli „bardziej skłonni” do udziału w badaniu porównawczym populacji (na podstawie cech) przypisywano w analizie wyższą wagę i odwrotnie. Przypisując wagę każdemu pacjentowi w oparciu o charakterystykę wyjściową, każdy pacjent ma większy lub mniejszy wpływ na analizę w zależności od prawdopodobieństwa udziału tego pacjenta w badaniu komparatora.

Analizy przeprowadzono przy użyciu pakietu w R.

### 3.7.3 Porównanie wyników

Porównanie wyników przeprowadzono zarówno przed, jak i po dopasowaniu, z ocenionymi przez badacza krzywymi PFS i OS KM jako głównymi punktami końcowymi będącymi przedmiotem zainteresowania.

Przeżycie porównano przez oszacowanie HR przy użyciu modeli Coxa (PH), wówczas gdy dostępne były zrekonstruowane dane pacjentów z zgłoszonych krzywych KM dla BR i DRC.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa porównano częstości występowania następujących punktów końcowych: anemia, nadciśnienie, neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■, ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■, ■■■■).

### Wyniki przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu

Do dnia 30.11.2022 roku zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy: ASPEN (Tam 2020, Dimopoulos 2020, Tam 2022, ■■■■), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem, oraz
- 1 otwarte, jednoramienne badanie kliniczne I/II fazy: BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu.

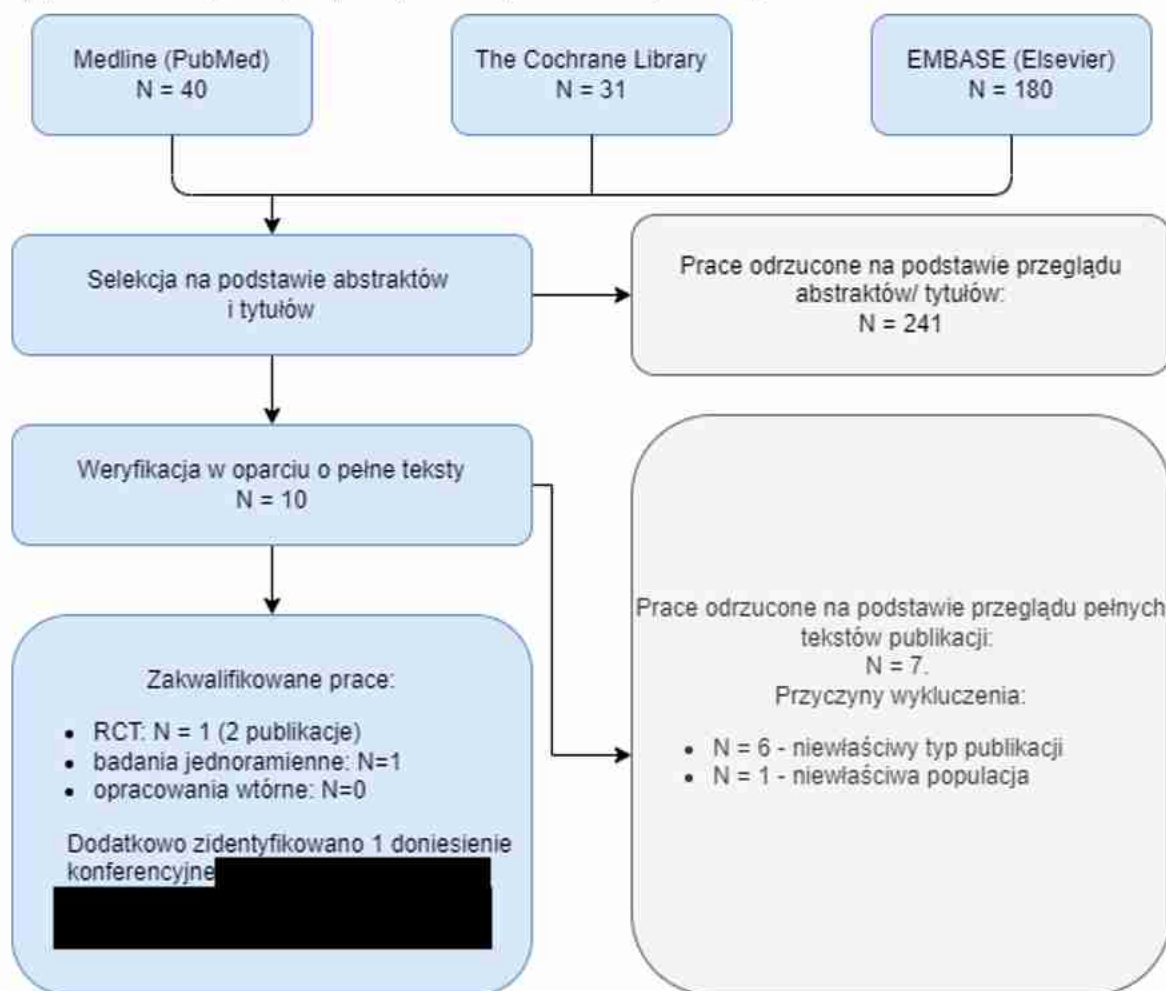
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Listę publikacji włączonych do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu przedstawiono w aneksie 8.9, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.10.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów tj. schematu bendamustyna i rytuksymab oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, przeprowadzono oddzielnie. W toku systematycznego wyszukiwania do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011). W wyniku przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu włączono 2 badania - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz retrospektywne badanie obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017). Szczegółowy opis wyników przeglądów, opis selekcji badań oraz metodologii badań pierwotnych dla BR i DRC przedstawiono w aneksie 8.15.



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zanubrutynibu, włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

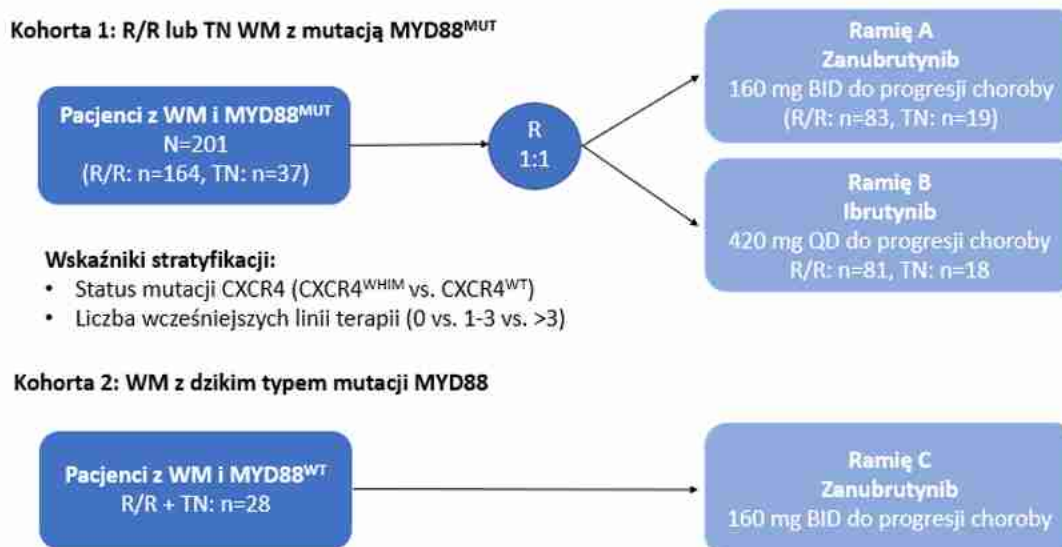
Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu włączono 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: ASPEN. Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania I/II fazy (Trotman 2020).

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 7 i Tab. 8.

Badanie ASPEN przeprowadzone zostało w populacji dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy wymagali leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez panel ekspertów podczas siódmych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWM-7, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*). Populację badania stanowili pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna na leczenie WM) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.

Badana populacja składała się z dwóch kohort, wyznaczonych w oparciu o obecność mutacji MYD88 w próbkach szpiku kostnego. Kohorta 1 obejmowała 201 pacjentów z mutacją MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>; mutacje w eksonie 5 genu MYD88, w tym mutacja L265P), w tym 164 pacjentów z nawracającą/oporną (RR, ang. *relapsed/refractory*) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz 37 pacjentów wcześniej nieleczonych (TN, ang. *treatment-naive*) z powodu WM. Pacjentów z kohorty 1 randomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej zanubrutynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę lub ibrutynib w dawce 420 mg raz na dobę w 28-dniowych cyklach do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Kohorta 2 składała się z 28 pacjentów nieleczonych lub z nawracającą/oporną na leczenie WM, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego (MYD<sup>WT</sup>). Pacjenci z kohorty 2 przyjmowali 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach, stanowiąc trzecią grupę badania (grupa bez randomizacji). Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 miała charakter eksploracyjny. Schemat badania przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 2. Schemat randomizowanego badania klinicznego ASPEN.



Przerwa w leczeniu na  $\leq 2$  kolejne cykle i  $\leq 2$  redukcje dawki były dozwolone wyłącznie w celu opanowania nawracającej toksyczności stopnia 3. lub 4. związanej z leczeniem. Przejście pacjentów między dwiema analizowanymi grupami w kohorcie 1 z powodu progresji choroby czy nietolerancji na leczenie było niedozwolone.

Wyniki dla kohorty 1 badania ASPEN przedstawiono w publikacji Tam 2020. Wyniki dla kohorty 2 badania raportowano oddzielnie w publikacji Dimopoulos 2020. Dodatkowo, na podstawie zidentyfikowanego doniesienia konferencyjnego, analizę uzupełniono o wyniki przedłużonego randomizowanego badania klinicznego ASPEN (Tam 2022, [REDACTED]).

Łącznie w badaniu ASPEN udział wzięło 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Mediana okresu obserwacji wynosiła 19,4 miesiący oraz 17,9 miesiący, odpowiednio dla kohorty 1 oraz dla kohorty 2. Długoterminowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.

Do przeglądu włączono dodatkowo badanie niekontrolowane BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), sklasyfikowane jako wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie I/II fazy. Badanie to składało się z dwóch części: 1. część dotyczyła eskalacji dawki w celu zidentyfikowania rekomendowanej dawki do 2. fazy badania; 2. część stanowiła rozszerzenie badania, którym objęto kilka specyficznych dla choroby grup pacjentów z nowotworem złośliwym z komórek B, w tym z makroglobulinemią Waldenströma. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki pacjentów wyłącznie z makroglobulinemią Waldenströma (opisane w publikacji Trotman 2020), którzy przyjmowali zanubrutynib w dawce 160 mg dwa razy dziennie lub 320 mg raz dziennie. Populację badania stanowili pacjenci z WM z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna na leczenie WM) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni. Łącznie w badaniu udział wzięło 77 pacjentów z WM.

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
ASPEN	wieloośrodkowe (80), międzynarodowe (Europa, USA, Australia)	Całkowita: 229 Kohorta 1: 201 Kohorta 2: 28	Kohorta 1: mediana 19,4 mies. Kohorta 2: mediana 17,9 mies.	dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma (kohorta 1: z mutacją MYD88; kohorta 2: z dzikim typem mutacji MYD88)	zanubrutynib 160 mg BID (kohorta 1: 102, kohorta 2: 28)	ibrutynib 420 mg QD (kohorta 1: 99)	Kohorta 1: 43 (21,4) Kohorta 2: 11 (39,3)	RCT, otwarte, III faza†
BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	wieloośrodkowe (24), międzynarodowe (Europa, USA, Australia, Azja)	77	pacjenci z R/R WM: mediana 36,0 mies. pacjenci z TN WM: mediana: 23,5 mies.	dorośli pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma††	zanubrutynib 160 mg BID lub 320 mg QD	brak	21 (27,3)	jednoramiennie, otwarte, I/II faza

BID - dwa razy dziennie, QD - raz dziennie, R/R - nawracająca/oporna, TN - wcześniej nieleczona, WM - makroglobulinemia Waldenströma

† pacjenci z kohorty 2 stanowili grupę badania bez randomizacji

†† badanie BGB-3111 AU-003 obejmowało pacjentów z nowotworem złośliwym z komórek B, w publikacji Trotman 2020 przedstawiono wyłącznie dane dla pacjentów z WM i to one zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
ASPEN	IIA	Opisane	Tak	<i>Superiority</i> **	ITT (skuteczność), <i>per protocol</i> (bezpieczeństwo)	BeiGene Inc
BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	IID	Opisane	Tak	Badanie niekontrolowane	<i>per protocol</i>	BeiGene Co., Ltd

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 5)

\*\* dla pierwszorzędnego punktu końcowego w kohorcie 1 badania ASPEN

### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego, otwartego badania klinicznego ASPEN przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 9 i Tab. 10. Ze względu na otwarty charakter badania (brak zaślepienia wynikający z różnic w dawkowaniu i wielkości kapsulek) oraz brak danych odnośnie zaślepienia oceny efektów badanie ASPEN oceniono na charakteryzujące się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego.

Ocenę wiarygodności jednoramiennego badania klinicznego I/II fazy, włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 11 ocenie poddano włączone do analizy badanie jednoramienne BGB-3111 AU-003, opisane w publikacji Trotman 2020. Badanie to uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno.

Tab. 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
ASPEN	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 za pomocą systemu <i>Interactive Response Technology</i> *, ze stratyfikacją według statusu mutacji CXCR4 (CXCR4 <sup>WHIM</sup> vs. CXCR4 <sup>WT</sup> ), hipogammaglobulinemii, niedoboru odporności oraz liczby wcześniejszych linii terapii.	Badanie otwarte. Brak zaślepienia wynikał z różnic w dawkowaniu i wielkości kapsułek*.	Badanie otwarte. Brak zaślepienia wynikał z różnic w dawkowaniu i wielkości kapsułek*.	Badanie otwarte. Brak dodatkowych informacji.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisuującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

\* informacje uzupełniono na podstawie dokumentu EMA (EPAR 2021)

Tab. 10. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
ASPEN	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane

Tab. 11. Ocena jakości badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003, opisanego w publikacji Trotman 2020 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
	BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

#### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania ASPEN kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaną klinicznie i potwierdzoną badaniem histologicznym nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma lub nieleczoną z powodu niekwalifikowania się pacjentów do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Pacjenci musieli spełniać co najmniej jedno kryterium kwalifikacyjne do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez panel ekspertów podczas siódmych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWM-7, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*) i musiała występować u nich choroba mierzalna definiowana jako stężenie IgM w surowicy >0,5 g/dL.

Do kryteriów wykluczenia pacjentów z badania ASPEN należały między innymi: wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez WM, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa, konieczność przyjmowania leczenia warfaryną lub innymi antagonistami witaminy K.

Kryteria kwalifikacji do badania BGB-3111 AU-003, dotyczące wyłącznie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, poza rozpoznaniem nawracającej/opornej na leczenie WM lub wcześniej nieleczonej, obejmowały również stan sprawności wg ECOG 0-2 oraz zachowanie funkcji hematologicznych, nerek i wątroby. Do kryteriów wyłączenia należały między innymi: wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, klinicznie istotna choroba serca.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zanubrutynibu zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
ASPEN	- pacjenci w wieku $\geq 18$ lat,	- wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie kliniczne i potwierdzone rozpoznanie histologiczne nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma lub wcześniej nieleczonej,</li> <li>- uznanie przez lekarza prowadzącego, że pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii (na podstawie chorób współistniejących i czynników ryzyka),</li> <li>- spełnienie co najmniej jednego kryterium kwalifikacyjnego do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez panel ekspertów podczas siódmych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWW-7, ang. <i>International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia</i>),</li> <li>- występowanie u pacjentów choroby mierzalnej definiowanej jako stężenie IgM w surowicy &gt;0,5 g/dL,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-2,</li> <li>- zachowanie funkcji szpiku kostnego (liczba neutrofilii <math>\geq 0,75 \times 10^9/L</math> i płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> niezależnie od wsparcia czynnika wzrostu (i transfuzji płytek krwi) w ciągu 7 dni od włączenia do badania),</li> <li>- klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min (zgodnie z równaniem Cockcrofta-Gaulta lub szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego),</li> <li>- AST i ALT <math>\leq 3x</math> górna granica normy,</li> <li>- bilirubina <math>\leq 2x</math> górna granica normy,</li> <li>- u pacjentów, u których nastąpił nawrót po przeszczepie komórek macierzystych czas od przeszczepu musi wynosić <math>\geq 3</math> miesiące w przypadku autologicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych i <math>\geq 6</math> miesięcy w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (np. niekontrolowana arytmia, zastoinowa niewydolność serca, jakakolwiek choroba serca w 3 lub 4 klasie NYHA),</li> <li>- wydłużenie QTcF (&gt;480 ms),</li> <li>- poważna operacja w ciągu ostatnich 4 tygodni,</li> <li>- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez WM,</li> <li>- pacjenci wymagający jednocześnie leczenia warfaryną, innymi antagonistami witaminy K lub lekami, które są silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 lub cytochromu P450 3A.</li> </ul>
BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- rozpoznanie nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma lub wcześniej nieleczonej,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-2,</li> <li>- zachowanie funkcji hematologicznych (liczba neutrofilii <math>&gt; 1,0 \times 10^9/L</math> i płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>), nerek (zmierzony lub oszacowany klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min) oraz wątroby (poziom transaminaz <math>\leq 3x</math> górna granica normy, bilirubina całkowita <math>\leq 1,5x</math> górna granica normy).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze przyjmowanie innych inhibitorów BTK,</li> <li>- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego,</li> <li>- klinicznie istotna choroba serca,</li> <li>- transformacja histologiczna do agresywnego chłoniaka,</li> <li>- konieczność jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów/induktorów CYP3A lub leków wydłużających odstępowanie QT.</li> </ul>

BTK - kinaza tyrozynowa Burtona, ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*, NYHA - *New York Heart Association*, WM - makroglobulinemia Waldenströma

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### Kohorta 1 badania ASPEN

Kohortę 1 badania stanowili pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma z mutacją MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>), w tym 164 (81,6%) pacjentów z nawracającą/oporną (RR, ang. *relapsed/refractory*) na leczenie WM oraz 37 (18,4%) pacjentów wcześniej nieleczonych (TN, ang. *treatment-naive*) z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.



Mediana wieku pacjentów stanowiących kohortę 1 badania wynosiła 70 lat (zakres od 38 do 90 lat), przy czym 33% i 22% pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutynibem i ibrutynibem było w wieku >75 lat. Przewagę stanowiła płeć męska (67%). W momencie kwalifikacji do badania u większości pacjentów tj. u 46% w grupie przyjmującej zanubrutynib i u 44% w grupie z ibrutynibem odnotowano wysokie ryzyko zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*). Mediana liczby stosowanych wcześniej linii leczenia wynosiła 1 (zakres od 0 do 8).

Porównanie charakterystyki obu analizowanych grup wykazało, iż w grupie z zanubrutynibem, w porównaniu do ibrutynibu, był większy odsetek pacjentów starszych tj. >75 roku życia (33% vs. 22%) oraz większy odsetek pacjentów z anemią (hemoglobina  $\leq 110$  g/L u 66% vs. 54% pacjentów). Nie odnotowano znamiennych różnic między analizowanymi grupami w zakresie pozostałych analizowanych cech.

### *Kohorta 2 badania ASPEN*

Kohortę 2 badania stanowili pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, w tym 26 (92,9%) pacjentów z udokumentowanym dzikim typem mutacji MYD88 (MYD88<sup>WT</sup>) oraz 2 (7,1%) pacjentów z nieznanym statusem mutacji MYD88, wynikającym z niewystarczającej ilości aspiratu szpiku kostnego do wykrycia mutacji.

Mediana wieku pacjentów kohorty 2 badania ASPEN wynosiła 72 lata, przy czym 12 (42,9%) pacjentów było w wieku >75 lat. Większość populacji (82,1%) stanowili pacjenci z nawracającą/oporną (RR, ang. *relapsed/refractory*) na leczenie WM, pozostałą część stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni (TN, ang. *treatment-naive*). U większości pacjentów odnotowano średnie (39,3%) lub wysokie (42,9%) ryzyko zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*).

### *Pacjenci z WM z jednoramiennego badania BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)*

Populacja badania BGB-3111 AU-003 obejmowała pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, w tym 53 (68,8%) pacjentów z nawracającą/oporną (RR, ang. *relapsed/refractory*) na leczenie WM, pozostałą część stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni (TN, ang. *treatment-naive*). Mediana wieku pacjentów wynosiła 67 lat, przy czym 16 (20,8%) pacjentów było w wieku >75 lat.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z badań pierwotnych zanubrutynibu przedstawiono w Tab. 13. Charakterystykę populacji z badań pierwotnych zanubrutynibu z podziałem na pacjentów z nawracającą/oporną na leczenia WM oraz pacjentów wcześniej nieleczonych przedstawiono w aneksie 8.13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono odpowiednio w Tab. 14.

Tab. 13. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych zanubrutynibu włączonych do opracowania.

Analizowana cecha	ASPEN, kohorta 1		ASPEN, kohorta 2	BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)
	Ibrutynib (N=99)	Zanubrutynib (N=102)	Zanubrutynib (N=28)	Zanubrutynib (N=77)
Wiek, mediana (min,max), lata	70 (38; 90)	70 (45; 87)	72 (39; 87)	67 (40; 87)
Wiek >75 lat, n (%)	22 (22)	34 (33)	12 (43)	16 (21)
Płeć męska, n (%)	65 (66)	69 (68)	14 (50)	61 (79)
Stopień sprawności wg ECOG				
0/1	92 (93)	96 (94)	24 (86)	74 (96)
2	7 (7)	6 (6)	4 (14)	3 (4)
Kategoria prognostyczna na początku badania, zgodnie z IPSS*, n (%)				
Niskie ryzyko	13 (13)	17 (17)	5 (18)	-
Średnie ryzyko	42 (42)	38 (37)	11 (39)	-
Wysokie ryzyko	44 (44)	47 (46)	12 (43)	-
Czas od wstępnej diagnozy, mediana (min, max), lata	4,9 (0,1; 25)	4,4 (0,1; 23)	3,7 (0,1; 20,3)	-
Wcześniejsze linie leczenia, mediana (min, max), n				
0, n (%)	18 (18)	19 (19)	5 (18)	-
1-3, n (%)	74 (75)	76 (75)	20 (71)	-
>3, n (%)	7 (7)	7 (7)	3 (11)	-
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	1 (1,0)	3 (2,9)	1 (4)	-
IgM, mediana (min, max), g/L				
≥40	38 (38)	36 (35)	8 (29)	24 (31)
<40	60 (61)	66 (65)	19 (68)	-
brak danych	1 (1,0)	0	1 (4)	-
Mikroglobulina B-2, mediana (min, max), mg/L				
>3 mg/L, n (%)	74 (75)	75 (74)	20 (71)	-
Genotyp MYD88 <sup>†</sup> /CXCR4 <sup>¶¶</sup>				
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>WT</sup>	90 (91)	91 (89)	-	40 (51,9)

Analizowana cecha	ASPEN, kohorta 1		ASPEN, kohorta 2	BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)
	Ibrutynib (N=99)	Zanubrutynib (N=102)	Zanubrutynib (N=28)	Zanubrutynib (N=77)
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>WHIM</sup>	8 (8)	11 (11)	-	11 (14,3)
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>UNK</sup> ††	1 (1,0)	0	-	7 (9,1)
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>WT</sup>	-	-	23 (82)	11 (14,3)
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>WHIM</sup>	-	-	1 (4)	-
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>UNK</sup>	-	-	2 (7)	-
MYD88 <sup>UNK</sup> /CXCR4 <sup>UNK</sup>	-	-	2 (7)	-
Zajęcie szpiku kostnego, n(%)	89 (90)	96 (94)	26 (93)	65 (84)‡
Komórki nowotworowe, mediana (min, max), %	60 (0; 90)	60 (0; 90)	23 (0; 90)	35 (0; 95)
Choroba pozaszpikowa**, n (%)	73 (74)	81 (79)	21 (75)	-
Limfadenopatia	67 (68)	79 (78)	20 (71)	39 (51)
Splenomegalia	13 (13)	17 (17)	6 (21)	26 (34)
Inne¶	1 (1)	4 (2)	0	-
Cytopenie krwi obwodowej				
Hemoglobina ≤110 g/L	53 (54)	67 (66)	15 (54)	46 (60)
Liczba płytek krwi ≤100 x 10 <sup>9</sup> /L	12 (12)	12 (12)	3 (11)	-
Bezwzględna liczba neutrofilii ≤1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	7 (7)	11 (11)	1 (4)	-

IPSS - Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy

\* pacjentom przypisano 1 punkt za każdą z następujących cech wyjściowych: wiek >65 lat; hemoglobina ≤11,5 g/dl; liczba płytek ≤100 x 10<sup>9</sup>/L; poziom mikroglobuliny B-2 >3 mg/L; oraz poziomy paraproteiny M >7,0 g/dL. Pacjenci z wynikiem 0 lub 1 (z wyjątkiem wieku) zostali przypisani do kategorii niskiego ryzyka, ci w wieku >65 lat lub z wynikiem 2 zostali przypisani do kategorii średniego ryzyka, a pacjenci z wynikiem ≥3 przypisano do kategorii wysokiego ryzyka. Poziomy paraproteiny M oznaczono ilościowo metodą elektroforezy białek surowicy

\*\* na podstawie badań obrazowych, ocenianych w niezależnym przeglądzie; powiększenie węzłów chłonnych zdefiniowano jako obecność ≥1 węzła chłonnego o długiej osi >1,5 cm lub innych zmian pozawęzłowych z krótką osią >1,0 cm; splenomegalia została zdefiniowana jako długość śledziony (od czaszki do ogona) wynosząca >13 cm

† oceny nefelometryczne przeprowadzone w laboratorium centralnym

†† testy mutacji przy użyciu metody sekwencjonowania nowej generacji przeprowadzone w lokalnym laboratorium wykazały obecność MYD88<sup>L265P</sup> w wyjściowym aspiracie szpiku kostnego

¶ 3 pacjentów miało pozawęzłowe zmiany w śledzionie; 1 pacjentka miała 2 zmiany w piersi

¶¶ 8 pacjentów (1 TN i 7 R/R) nie dostarczyło próbek szpiku kostnego do profilowania genomowego MYD88/CXCR4

‡ brak danych dla 11 pacjentów

Tab. 14. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zanubrutynibu zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	ASPEN, kohorta 1		ASPEN, kohorta 2	BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)
	Zanubrutynib (N=101)	Ibrutynib (N=98)	Zanubrutynib (N=28)	Zanubrutynib (N=77)
Przerwanie leczenia, n (%)	20 (19,8)	21 (21,4)	11 (39,3)	21 (27,3)
<b>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</b>				
Progresja lub nawrót choroby	7 (35,0)	5 (23,8)	6 (54,5)	8 (38,1)
Działania niepożądane	4 (20,0)	9 (42,9)	2 (18,2)	10 (47,6)
Decyzja pacjenta	5 (25,0)	0	-	-
Decyzja badawcza	2 (10,0)	4 (19,0)	3 (27,3)	-
Inne	2 (10,0)	3 (14,3)	-	3 (14,3)

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwso- i drugorzędowe punkty końcowe badania ASPEN dotyczyły wyłącznie kohorty 1.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania ASPEN był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWW, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*). Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzona została 12 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta. Oceny odpowiedzi były dokonywane na początku każdego 4-tygodniowego cyklu, przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co trzy cykle, aż do progresji choroby.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych badania ASPEN oceniano: odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), zmniejszenie ilości szpiku kostnego i guza pozaszpikowego. Zgodnie z protokołem badania, w przypadku pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodów innych niż progresja choroby, ocena skuteczności będzie kontynuowana do progresji choroby.

W Tab. 16 zestawiono definicje kategorii odpowiedzi na leczenie.

Drugorzędowe punkty końcowe badania ASPEN obejmowały również ocenę bezpieczeństwa. Wszyscy pacjenci byli obserwowani pod kątem zdarzeń niepożądanych do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz poważne zdarzenia niepożądane były obserwowane do ustąpienia lub stabilizacji.

W badaniu ASPEN określono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS) oraz zmiana jakości życia (QoL).

Ocena jakości życia w oparciu o kwestionariusze *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire-C30 QoL* oraz *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire* przeprowadzana była co 12 tygodni przez pierwsze 48 tygodni, a następnie co 24 tygodnie.

Z racji tego, że analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny nie określono *a priori* pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego skuteczności leczenia. W omawianej subpopulacji pacjentów analizowane punkty końcowe stanowiły: odsetek odpowiedzi CR lub VGPR, MRR, ORR, PFS, OS i DOR oraz bezpieczeństwo leczenia. Odpowiedzi na leczenie oceniano co 28 dni i co 84 dni po 12. cyklu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 obejmującego pacjentów z WM (Trotman 2020), dotyczącego skuteczności leczenia zanubrutynibem był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). W badaniu oceniano również MRR, ORR, PFS, DOR, OS oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wszystkie wskazane w badaniach zanubrutynibu punkty końcowe zestawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych zanubrutynibu włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
ASPEN*	- odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych IWWM (oraz wytycznych NCCN dotyczących chłoniaka limfoplazmatycznego i WM, wymagających zmniejszenia w zakresie występowania choroby pozaszpikowej, jeśli była obecna na początku badania, aby uzyskać VGPR lub odpowiedź częściową (PR)).	- odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), zdefiniowany jako odsetek CR, VGPR lub PR, - czas trwania odpowiedzi (DOR, czas od początkowej odpowiedzi kwalifikującej (CR, VGPR lub PR) do progresji lub zgonu), w ocenie IRC oraz badacza, - czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, czas od randomizacji do progresji lub zgonu), w ocenie IRC i badacza, - zmniejszenie ilości szpiku kostnego i guza pozaszpikowego, - częstość występowania, czas trwania i nasilenie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), - częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, w tym biegunki stopnia $\geq 3$ , ciężkiego krwawienia (krwawienia z dowolnego miejsca stopnia $\geq 3$ lub z OUN jakiegokolwiek stopnia), nowo pojawiające się migotanie przedsionków, zapalenie płuc dowolnego stopnia oraz inne TEAE prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem.	- przeżycie całkowite (OS), - zmiana jakości życia (QoL).
BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	- odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR)	- odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), - czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - przeżycie całkowite (OS), - bezpieczeństwo.	-

IWWM - Międzynarodowe Warsztaty dotyczące makroglobulinemii Waldenströma, OUN - ośrodkowy układ nerwowy, WM - makroglobulinemia Waldenströma

\* punkty końcowe dotyczą wyłącznie kohorty 1 badania, analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny

Tab. 16. Definicje odpowiedzi na leczenie (Tam 2018).

Kategoria odpowiedzi	Definicja
CR	- prawidłowe wartości IgM w surowicy - zanik białka monoklonalnego wykryte metodą immunofiksacji - brak histologicznych dowodów zajęcia szpiku kostnego - całkowite ustąpienie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia)
VGPR	- wykrywalne białko monoklonalne IgM - $\geq 90\%$ obniżenie poziomu IgM w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych lub prawidłowych wartości IgM w surowicy, - poprawa w zakresie choroby pozaszpikowej, limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia) - brak nowych objawów przedmiotowych/podmiotowych aktywnej choroby
PR	- $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowej - zmniejszenie limfadenopatii/splenomegalii (jeśli występowała na początku leczenia)

MR	- co najmniej 25%, ale <50% zmniejszenie stężenia IgM w surowicy w stosunku do wartości początkowej
SD	- niespełnienie kryteriów CR, VGPR, PR, MR lub PD
PD	co najmniej jedno z poniższych: - potwierdzony $\geq 25\%$ wzrost poziomu IgM w surowicy i całkowity wzrost $\geq 500$ mg/dL w stosunku do najniższego osiągniętego punktu (w trakcie leczenia) - nowe węzły chłonne $> 1,5$ cm lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego osiągniętego punktu SPD $> 1$ węzła lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy wcześniej zidentyfikowanego węzła - nowa splenomegalia lub $\geq 50\%$ wzrost od najniższego osiągniętego punktu, w powiększeniu - nowa choroba pozawęzłowa - nowe lub nawracające zajęcie szpiku kostnego - nowa choroba objawowa

CR- odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, SPD - iloczyn sumaryczny średnicy, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

### 4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

#### Badania zanubrutynibu

Do analizy zakwalifikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dotyczące porównania zanubrutynibu z ibrutynibem (ASPEN) oraz jednoramienne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu (BGB-3111 AU-003). Populacja badania ASPEN składała się z dwóch kohort, wyznaczonych w oparciu o obecność mutacji MYD88 w próbkach szpiku kostnego. Kohorta 1 obejmowała 201 pacjentów z mutacją MYD88, którzy zostali randomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej zanubrutynib lub ibrutynib. Kohorta 2 składała się z 28 pacjentów, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego. Pacjenci z kohorty 2 przyjmowali zanubrutynib stanowiąc trzecią grupę badania (grupa bez randomizacji). W badaniu BGB-3111 AU-003 udział wzięło 77 pacjentów. Charakterystyka pacjentów włączonych do obu badań była zbliżona pod względem charakterystyki demograficznej, odsetka mężczyzn w obu badaniach, stopnia sprawności wg skali ECOG, poziomu IgM. Mediana wcześniejszych linii leczenia była większa u pacjentów z badania BGB-3111 AU-003 i wynosiła 2 linie w porównaniu do 1 linii wśród populacji włączonej do badania ASPEN. Ponadto poza metodologią i liczebnością populacji badania różniły się czasem obserwacji - 17,9 i 19,4 miesiące odpowiednio dla kohorty 2 i kohorty 1 badania ASPEN oraz 36,0 i 23,5 miesiące dla pacjentów badania jednoramiennego, odpowiednio z nawracającą/oporną na leczenie WM oraz wcześniej nieleczoną. Ze względu na to, że do analizy zakwalifikowano dwa badania o różnym typie - randomizowane badanie

kliniczne oraz badanie jednoramienne, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań nie było możliwe.

Ze względu na brak dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednio i pośrednio skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy.

#### **Badania terapii skojarzonej BR**

Do analizy zakwalifikowano 3 retrospektywne badania obserwacyjne: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011. Badania obejmowały od 30 do 71 pacjentów (odpowiednio badanie Treon 2011 i Tedeschi 2015). Mediana wieku pacjentów wynosiła od 66 do 72 lat (odpowiednio badanie Treon 2011 i Tedeschi 2015). Wszyscy pacjenci przyjmowali schemat BR, z wyjątkiem 6 (10% wszystkich z grupy BR) pacjentów z badania Paludo 2018, którzy przyjmowali jednocześnie schemat BR i DRC. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki pacjentów z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Paludo 2018 autorzy nie podali, iż byli to pacjenci niekwalifikujący się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w związku z czym, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, ta grupa pacjentów nie została uwzględniona w analizie. Ze względu na różny okres obserwacji (od mediany 7,5 mies. do mediany 32 mies., odpowiednio w badaniu Treon 2011 i Paludo 2018) nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

#### **Badania terapii skojarzonej DRC**

Do analizy zakwalifikowano 2 badania - 1 jednoramienne prospektywne badanie kliniczne Dimopoulos 2007 oraz 1 badanie obserwacyjne, przeprowadzone w sposób retrospektywny: Paludo 2017 (wyniki opisano również w publikacji Paludo 2018). Badania obejmowały od 72 do 100 pacjentów (odpowiednio badanie Dimopoulos 2007 i Paludo 2017). Mediana wieku pacjentów wynosiła 68 i 69 lat (odpowiednio w badaniu Paludo 2017 i Dimopoulos 2007). Wszyscy pacjenci przyjmowali schemat DRC, z wyjątkiem 6 (6% wszystkich z grupy DRC) pacjentów z badania Paludo 2017, którzy przyjmowali jednocześnie schemat DRC i BR. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, uwzględniano, o ile było to możliwe, wyniki pacjentów wyłącznie z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Paludo 2017, autorzy nie podali, iż byli to pacjenci nie kwalifikujący się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w związku z czym, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, ta grupa pacjentów nie została uwzględniona w analizie. Wyjątek stanowiło badanie Dimopoulos 2007, które obejmowało wyłącznie pacjentów z wcześniej nieleczoną WM, jednak zdecydowano się przedstawić wyniki tego badania ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to jedyne badanie przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej. Poza metodologią, ze względu na różny okres obserwacji (3,4 mies. vs. 51 mies. odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017 (Paludo 2018)) nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.



## 4.4 Analiza skuteczności

### 4.4.1 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN. Analizą objęto kohortę 1 badania ASPEN, stanowiącą pacjentów z mutacją MYD88. Populację stanowili pacjenci z postacią WM wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna (R/R) na leczenie WM) oraz pacjenci wcześniej nieleczeni (TN) z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.

W ramach oceny skuteczności terapii zanubrutynibem względem ibrutynibu oceniano następujące punkty końcowe: odsetek odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie, odsetek odpowiedzi znacznej na leczenie, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, najlepszą odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, czas trwania odpowiedzi znacznej, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite i jakość życia. Ocena została przeprowadzona w populacji ITT.

#### 4.4.1.1 Odsetek odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie

##### 4.4.1.1.1 Populacja całkowita

Odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowiły pierwszorzędowy złożony punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN.

Odsetek odpowiedzi całkowitej albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej wyniósł 28,4% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 19,2% dla grupy z ibrutynibem. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RD=0,09; 95%CI: -0,02; 0,21). Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: CR lub VGPR.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
19,4	CR lub VGPR	29	102	28,4	19	99	19,2	0,09 (-0,02; 0,21) p=0,122	1,67 (0,86; 3,24) p=0,1265
	CR	0	102	0,0	0	99	0,0	-	-
	VGPR	29	102	28,4	19	99	19,2	0,09 (-0,02; 0,21) p=0,122	1,67 (0,86; 3,24) p=0,1265

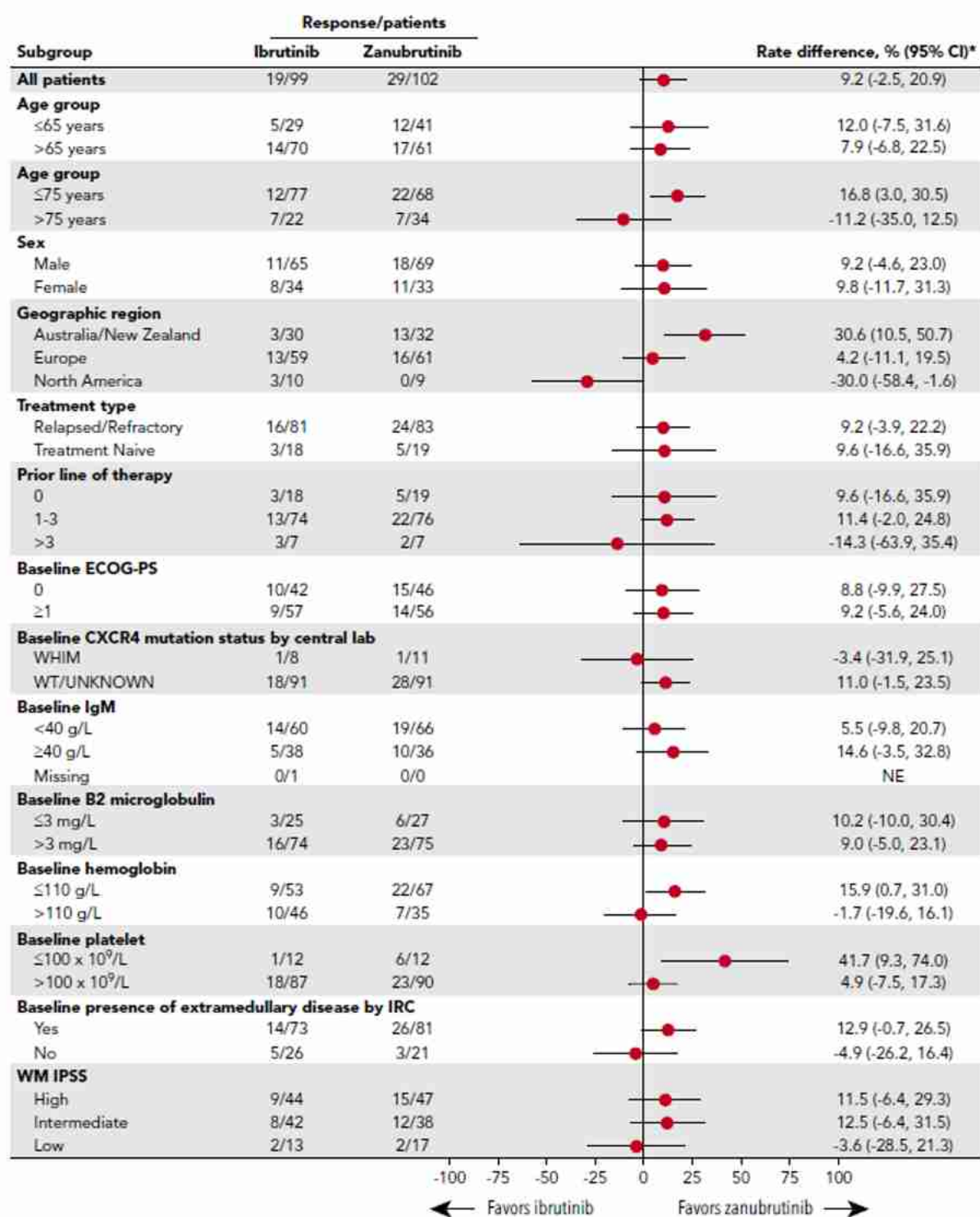
CR - odpowiedź całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.1.1.2 Analiza subpopulacji

W badaniu ASPEN przeprowadzono analizę dotyczącą odsetka odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) w zależności od: wieku, płci, rejonu geograficznego, typu leczenia (nawracająca/oporna na leczenie WM lub WM wcześniej nieleczona), liczby wcześniejszych linii terapii, wyjściowego stopnia sprawności ECOG, obecności mutacji CXCR4, wyjściowego poziomu: IgM, mikroglobuliny  $\beta$ -2, hemoglobiny, liczby płytek krwi, a także obecności choroby pozaszpikowej oraz kategorii prognostycznej zgodnie z IPSS.

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów z CR lub VGPR były zgodne w większości subpopulacji (Ryc. 3). Wyjątek stanowiły subpopulacje pacjentów zdefiniowane na podstawie wieku, rejonu geograficznego, wyjściowego poziomu hemoglobiny oraz wyjściowego poziomu liczby płytek krwi, w obrębie których 95% przedział ufności dla miary bezwzględnej nie obejmował zera.

Ryc. 3. Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutinibem: CR lub VGPR - analiza subpopulacji (ASPEN).



#### 4.4.1.2 Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowił drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN. ORR obejmował odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR) oraz odpowiedź minimalną (MR).

Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 94,1% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 92,9% dla grupy z ibrutynibem. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RD=0,01; 95%CI: -0,06; 0,08). Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ORR\*.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
19,4	ORR	96	102	94,1	92	99	92,9	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,732	1,22 (0,39; 3,76) p=0,7323

ORR - całkowity odsetek odpowiedzi

\*w tym odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, odpowiedź minimalna

#### 4.4.1.3 Odsetek odpowiedzi znacznej na leczenie

Odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowił drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN. MRR obejmował odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) oraz odpowiedź częściową (PR).

Odsetek odpowiedzi znacznej wyniósł 77,5% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 77,8% dla grupy z ibrutynibem. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między dwoma analizowanymi grupami (RD=0,00; 95%CI: -0,12; 0,11). Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: MRR\*.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
19,4	MRR	79	102	77,5	77	99	77,8	0,00 (-0,12; 0,11) p=0,956	0,98 (0,51; 1,91) p=0,9557

MRR - odsetek odpowiedzi znacznej

\*w tym odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa oraz odpowiedź częściowa

#### 4.4.1.4 Najlepsza odpowiedź na leczenie

Najlepsza odpowiedź na leczenie w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN. W badaniu analizowano odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR), odpowiedź minimalną (MR), chorobę stabilną (SD) oraz chorobę postępującą (PD).

Wyniki porównania zanubrutynibu z ibrutynibem w zakresie CR, VGPR, PR, MR, SD i PD nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwoma analizowanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%		
19,4	CR	0	102	0,0	0	99	0,0	-	-
	VGPR	29	102	28,4	19	99	19,2	0,09 (-0,02; 0,21) p=0,122	1,67 (0,86; 3,24) p=0,1265
	PR	50	102	49,0	58	99	58,6	-0,10 (-0,23; 0,04) p=0,172	0,68 (0,39; 1,19) p=0,1745
	MR	17	102	16,7	15	99	15,2	0,02 (-0,09; 0,12) p=0,769	1,12 (0,53; 2,39) p=0,7692
	SD	3	102	2,9	3	99	3,0	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,970	0,97 (0,19; 4,92) p=0,9704
	PD	2	102	2,0	2	99	2,0	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,976	0,97 (0,13; 7,02) p=0,9759
	brak oceny*	1	102	1,0	2	99	2,0	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,545	0,48 (0,04; 5,38) p=0,5519

CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\*obejmuje pacjentów z nieznaną odpowiedzią, zaostrzeniem choroby i przerwaniem badania przed pierwszą oceną odpowiedzi na leczenie

#### 4.4.1.5 Czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej

Czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowiły drugorzędowy złożony punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN.

W ciągu 18 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową wynosił 92,9% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 64,2% dla grupy z ibrutynibem (RD=0,30; 95%CI: 0,06; 0,54; p=0,013). W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie w obydwu analizowanych grupach (Ryc. 4). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania CR/VGPR.

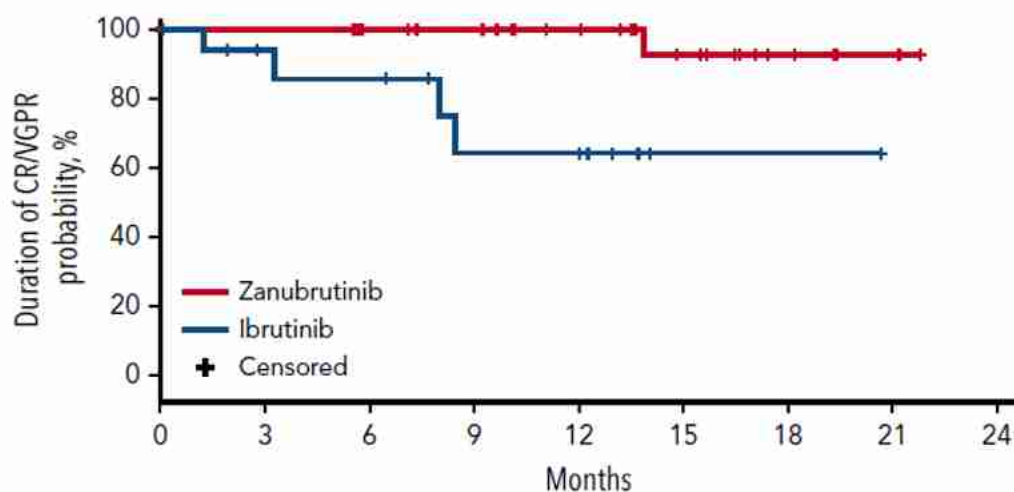
Czas trwania CR lub VGPR (mies.)	Zanubrutynib				Ibrutynib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n**	N	%	95%CI	n**	N	%	95%CI		
Mediana (zakres)	nie do oszacowania				nie do oszacowania				-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.*	27	29	92,9	(59,1; 99,0)	12	19	64,2	(28,8; 85,4)	0,30 (0,06; 0,54) p=0,013	7,88 (1,42; 43,64) p=0,0182

CR - odpowiedź całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

\*\* obliczone na podstawie podanych w publikacji szacowanych odsetków zdarzeń

Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020).



No. of Patients at Risk

Zanubrutinib	29	27	24	22	18	12	5	2	0
Ibrutinib	19	11	10	6	5	1	1	0	

#### 4.4.1.6 Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej

Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej (CR) lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN.

Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 4,80 miesiące w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 7,39 miesięcy w grupie z ibrutynibem. Wyniki przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 22. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas do osiągnięcia CR lub VGPR\*.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutinib		
	Mediana	Zakres	N	Mediana	Zakres	N
Czas do osiągnięcia CR lub VGPR (mies.)	4,80	1,9; 22,2	29	7,39	2,0; 24,9	19

CR - odpowiedź całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* dane na podstawie opracowania analitycznego AOTMiT (AOTMiT 2022); w publikacji Tam 2020 podano wyniki wyłącznie dla subgrup pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM oraz pacjentów wcześniej nieleczonych

#### 4.4.1.7 Czas trwania odpowiedzi znacznej

Czas trwania odpowiedzi znacznej w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowił drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN.

W ciągu 18 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie był porównywalny między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosił odpowiednio 85,2% vs. 87,9% (RD=-0,04; 95%CI: -0,14; 0,07; p=0,521). W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi znacznej na leczenie w obydwu analizowanych grupach (Ryc. 5). Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

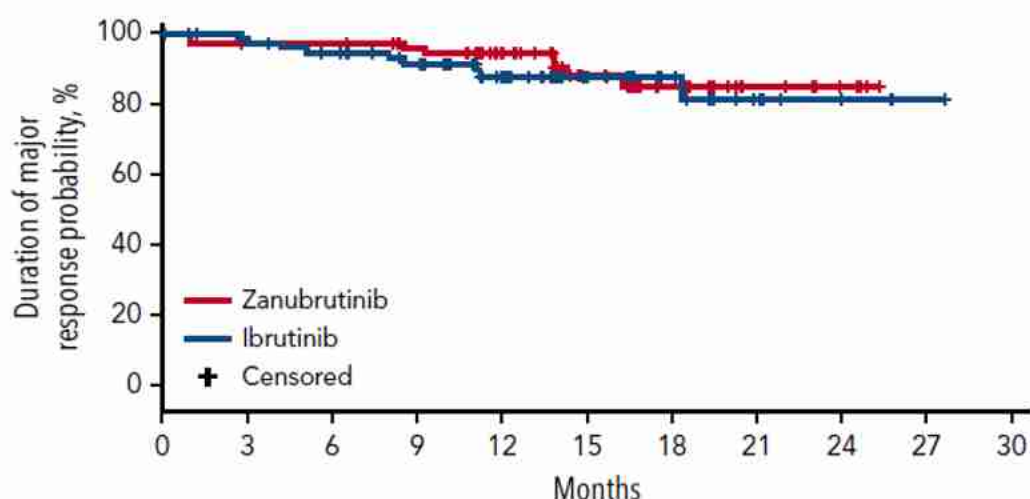
Tab. 23. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi znacznej.

Czas trwania odpowiedzi znacznej (mies.)	Zanubrutynib				Ibrutynib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n**	N	%	95%CI	n**	N	%	95%CI		
Mediana (zakres)	nie do oszacowania				nie do oszacowania				-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.*	67	79	85,2	(71,7; 92,6)	68	77	87,9	(77,0; 93,8)	-0,04 (-0,14; 0,07) p=0,521	0,74 (0,29; 1,87) p=0,5228

\* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

\*\* obliczone na podstawie podanych w publikacji szacowanych odsetków zdarzeń

Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi znacznej w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020).



No. of Patients at Risk

Zanubrutinib	79	72	71	66	52	32	21	10	6	0
Ibrutinib	77	72	67	59	44	29	15	7	3	1

#### 4.4.1.8 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy randomizowanego badania klinicznego ASPEN.

W ciągu 18 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby był porównywalny między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosił odpowiednio 85,0% vs. 83,8% (RD=0,01; 95%CI: -0,09; 0,11; p=0,775). W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w obydwu analizowanych grupach (Ryc. 6). Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL dla zanubrutynibu, na podstawie zaktualizowanej daty granicznej, odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wyniósł 84,9% i 77,6% po 30 miesiącach odpowiednio w grupie z zanubrutynibem i ibrutynibem (RD=0,08; 95%CI: -0,03; 0,18; p=0,168), z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415). Wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby.

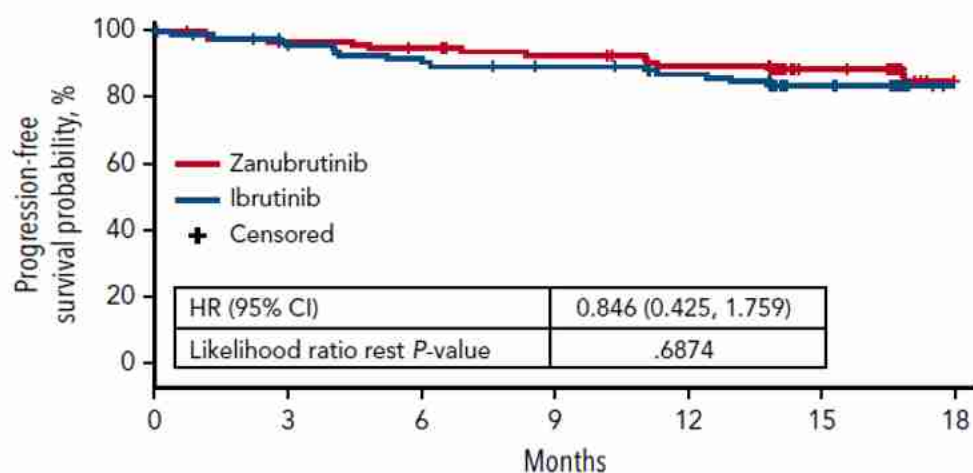
Przeżycie wolne od progresji choroby	Zanubrutynib				Ibrutynib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n†	N	%	95%CI	n†	N	%	95%CI		
Mediana (zakres)	nie do oszacowania				nie do oszacowania				-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.*	87	102	85,0	(75,2; 91,2)	83	99	83,8	(74,5; 89,9)	0,01 (-0,09; 0,11) p=0,775	1,12 (0,52; 2,40) p=0,7752
Odsetek bez zdarzeń, po 30 mies.**	87	102	84,9	b.d.	77	99	77,6	b.d.	0,08 (-0,03; 0,18) p=0,168	1,66 (0,80; 3,42) p=0,1717

\* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

\*\* na podstawie danych z ChPL (ChPL Brukinsa®)

† obliczone na podstawie podanych w publikacji szacowanych odsetków zdarzeń

Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020).



No. of Patients at Risk

Zanubrutinib	102	96	93	89	84	63	43
Ibrutinib	99	92	86	82	77	62	42

#### 4.4.1.9 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN stanowiło tzw. eksploracyjny punkt końcowy, który może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, ale nie stanowi głównego celu badania klinicznego.

W ciągu 18 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 97% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 93% dla grupy z ibrutynibem (RD=2,51; 95%CI: 0,63; 10,00; p=0,1917). Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie z zanubrutynibem oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie z ibrutynibem. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.



Tab. 25. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Zanubrutynib				Ibrutynib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n*	N	%	95%CI	n*	N	%	95%CI		
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.	99	102	97	b.d.	92	99	93	b.d.	2,51 (0,63; 10,00) p=0,1917	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,179

\* obliczone na podstawie podanych w publikacji odsetków zdarzeń

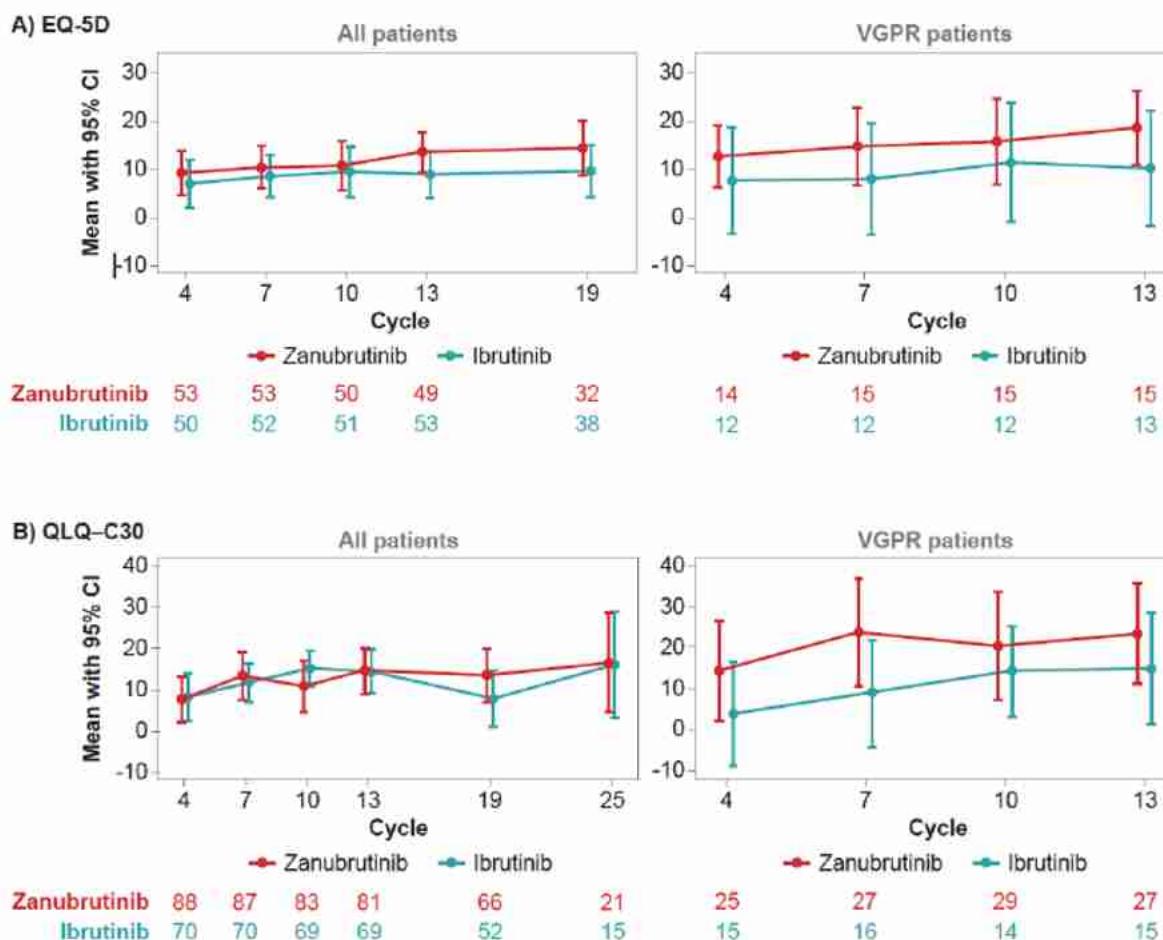
#### 4.4.1.10 Jakość życia

Ocena jakości życia (QoL) pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN stanowiła tzw. eksploracyjny punkt końcowy, który może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, ale nie stanowi głównego celu badania klinicznego.

Jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D (ang. *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire*) oraz QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*).

Wyniki badania wskazały, że w większości ocen QoL zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy w odniesieniu do ibrutynibu, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR) (Ryc. 7). Tendencja ta była najbardziej widoczna w wynikach kwestionariusza EQ-5D oraz QLQ-C30 w podskalach: apetytu, duszności, zmęczenia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról. Podskala objawów biegunki wykazywała gorszą tendencję u pacjentów przyjmujących ibrutynib niż u pacjentów stosujących zanubrutynib, co jest zgodne z częstością występowania biegunki zgłaszaną w każdym ramieniu leczenia. Wyniki dla poszczególnych podskal przedstawiono w aneksie 8.14.

Ryc. 7. Ocena jakości życia pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutinibem w badaniu ASPEN (Tam 2020, suplement do badania).



#### 4.4.1.11 Podsumowanie

W Tab. 26 przedstawiono podsumowanie wyników skuteczności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutinibem na podstawie badania ASPEN.

Tab. 26. Podsumowanie wyników skuteczności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutinibem w badaniu ASPEN.

Punkt końcowy	Wynik
Najlepsza odpowiedź całkowita	Więszy odsetek VGPR/CR odnotowano w grupie z zanubrutynibem (28,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących ibrutinib (19,2%).
Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite	Zarejestrowano trendy poprawy PFS i OS dla zanubrutynibu po 12 i 18 miesiącach.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	Leczenie zanubrutynibem wiązało się z krótszym czasem do uzyskania CR/VGPR, który wyniósł 4,8 miesiące w porównaniu do 7,39 miesięcy dla pacjentów leczonych ibrutinibem.

CR - odpowiedź całkowita, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie wolne od progresji, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.2 Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem pochodziły z badania ASPEN (Tam 2022), w ramach którego pacjenci kontynuowali leczenie zanubrutynibem oraz ibrutynibem. W badaniu pozostało 67 (65,5%) pacjentów z grupy zanubrutynibu oraz 51 (51,5%) pacjentów leczonych ibrutynibem. Dane przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.

[Redacted text]

Wyniki analizowano w populacji ITT.

##### 4.4.2.1 Wskaźniki odpowiedzi na leczenie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

##### 4.4.2.2 Najlepsza odpowiedź na leczenie

Skumulowane odsetki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wzrastały w czasie terapii w obu ramionach badania (Ryc. 8). W czasie mediany 44,1 miesiący obserwacji odsetek odpowiedzi całkowitej albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w ocenie badacza wyniósł 36,3% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 25,3% dla grupy z ibrutynibem. [Redacted text]

Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyniki przedstawiono w Tab. 28.

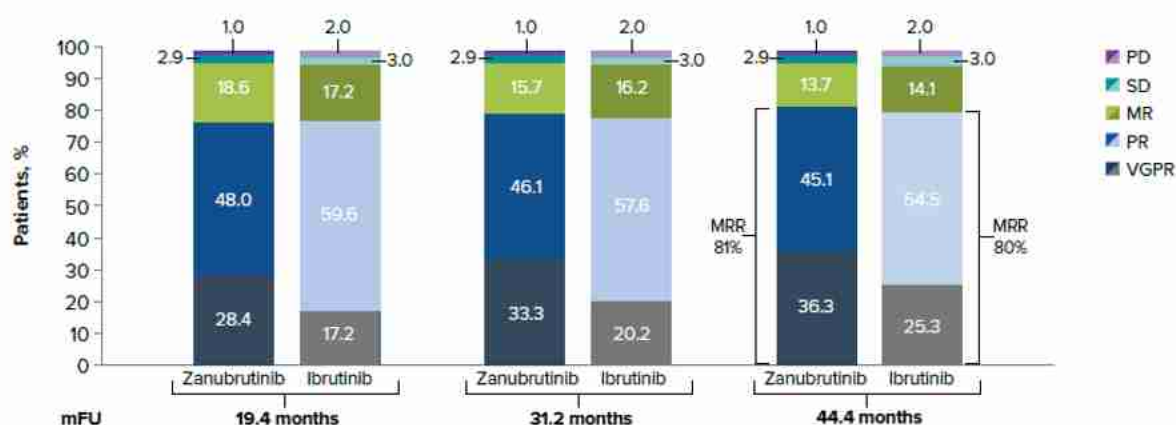
Tab. 28. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
		n*	N	%	n*	N	%		
31,2	CR	0	102	0,0	0	99	0,0	-	-
	VGPR	34	102	33,3	20	99	20,2	0,13 (0,01; 0,25) p=0,033	1,98 (1,04; 3,75) p=0,0373
	PR	47	102	46,1	57	99	57,6	-0,11 (-0,25; 0,02) p=0,101	0,63 (0,36; 1,10) p=0,1037
	MR	16	102	15,7	16	99	16,2	0,00 (-0,11; 0,10) p=0,927	0,97 (0,45; 2,05) p=0,9266
	SD	3	102	2,9	3	99	3,0	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,970	0,97 (0,19; 4,92) p=0,9704
	PD	1	102	1,0	2	99	2,0	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,545	0,48 (0,04; 5,38) p=0,5519
44,4	CR	0	102	0,0	0	99	0,0	-	-
	VGPR	37	102	36,3	25	99	25,3	0,11 (-0,02; 0,24) p=0,088	1,68 (0,92; 3,09) p=0,0921
	PR	46	102	45,1	54	99	54,5	-0,09 (-0,23; 0,04) p=0,179	0,68 (0,39; 1,19) p=0,1811
	MR	14	102	13,7	14	99	14,1	0,00 (-0,10; 0,09) p=0,932	0,97 (0,43; 2,15) p=0,9322
	SD	3	102	2,9	3	99	3,0	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,970	0,97 (0,19; 4,92) p=0,9704
	PD	1	102	1,0	2	99	2,0	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,545	0,48 (0,04; 5,38) p=0,5519

CR - odpowiedź całkowita, MR- odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* w przypadku mediany 31,2 i 44,4 miesięcy obserwacji liczba pacjentów obliczona została na podstawie odsetków podanych w publikacji

Ryc. 8. Odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii zanubrutynibem oraz ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2022).



#### 4.4.2.3 Czas trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej

W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową był wyższy w grupie z zanubrutynibem i wynosił 90,6% (zakres: 73,6; 96,9) w porównaniu do 79,3% (zakres: 53,5; 91,8) dla grupy z ibrutynibem.

Wyniki przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania CR/VGPR.

Czas trwania CR lub VGPR (mies.)	Zanubrutynib				Ibrutinib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n**	N	%	95%CI	n**	N	%	95%CI		
Mediana									-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 24 mies.	92	102	90,6	73,6; 96,9	79	99	79,3	53,5; 91,8	0,10 (0,01; 0,20) p=0,037	2,33 (1,03; 5,27) p=0,0424

CR - odpowiedź całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\*\* obliczone na podstawie podanych w publikacji szacowanych odsetków zdarzeń

### Czas do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej

Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie była niższa w grupie z zanubrutynibem i wyniosła 6,7 miesięcy (zakres: 1,9; 42,0) w porównaniu do 16,6 miesięcy (zakres: 2,0; 49,9) w grupie z ibrutynibem. Wyniki przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas do osiągnięcia CR lub VGPR.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib		
	Mediana	N	95%CI	Mediana	N	95%CI
Czas do osiągnięcia CR lub VGPR (mies.)	6,7	29	1,9; 42,0	16,6	19	2,0; 49,9

CR - odpowiedź całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.2.5 Czas trwania odpowiedzi znacznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 4.4.2.6 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text]

[Redacted text] W ciągu 42 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 78,3% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 69,7% dla ibrutynibu. Oszacowany iloraz ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wskazał na przewagę zanubrutynibu nad ibrutynibem (HR=0,63; 95%CI: 0,36; 1,12). [Redacted text]

[Redacted text]

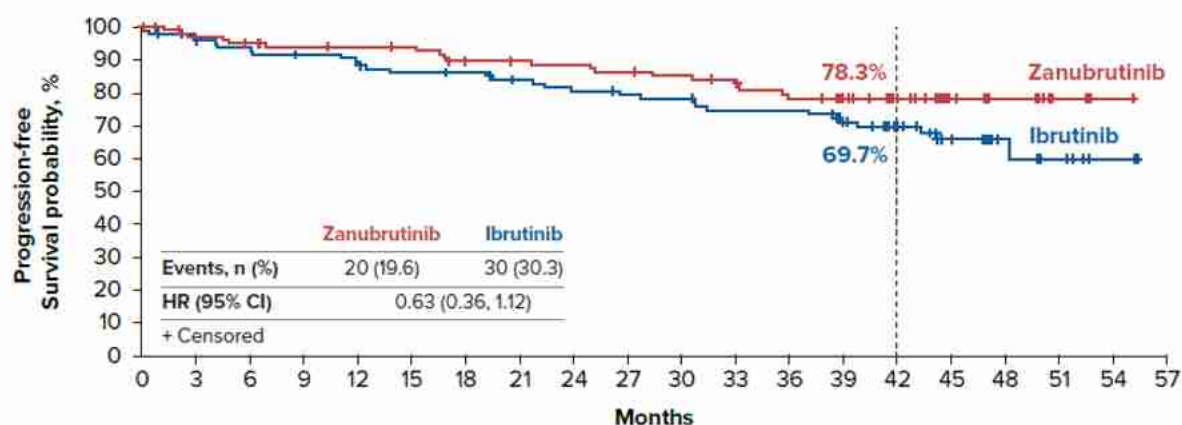
[Redacted text] Wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutinibem w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby.

Przeżycie wolne od progresji choroby	Zanubrutynib				Ibrutinib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n†	N	%	95%CI	n†	N	%	95%CI		
Mediana (95%CI)									-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	80	102	78,3	b.d.	69	99	69,7	b.d.	0,09 (-0,03; 0,21) p=0,156	1,58 (0,84; 2,99) p=0,1590

† obliczone na podstawie podanych w publikacji szacowanych odsetków zdarzeń

Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutinibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (Tam 2022).



No. of Patients at Risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Zanubrutinib	102	96	93	90	89	88	82	81	80	78	76	74	68	60	43	25	15	8	1	0
Ibrutinib	99	92	88	85	83	79	78	74	71	69	68	64	64	52	41	27	11	6	2	0



#### 4.4.2.7 Przeżycie całkowite

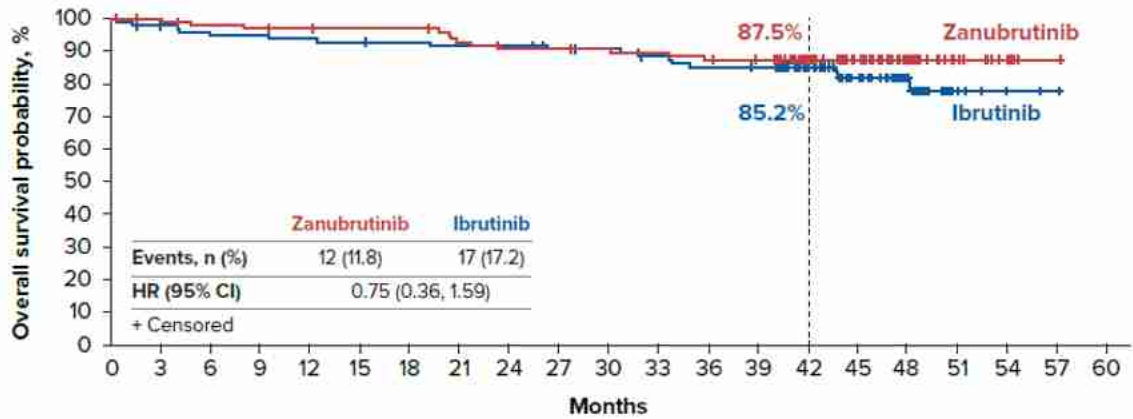
W ciągu 42 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 87,5% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 85,2% dla grupy z ibrutynibem. Oszacowany iloraz ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wskazał na przewagę zanubrutynibu nad ibrutynibem (HR=0,75; 95%CI: 0,36; 1,59).

Wyniki przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Zanubrutynib				Ibrutynib				RD (95% CI), p-value	OR (95% CI), p-value
	n*	N	%	95%CI	n*	N	%	95%CI		
Mediana (zakres)									-	-
Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	89	102	87,5	b.d.	84	99	85,2	b.d.	0,02 (-0,07; 0,12) p=0,622	1,22 (0,55; 2,72) p=0,6227

Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutinibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (Tam 2022).



No. of Patients at Risk:

Zanubrutinib	102	100	97	96	95	94	94	89	86	86	85	84	82	80	65	49	27	13	5	1	0
Ibrutinib	99	96	93	92	91	90	89	88	88	85	84	80	77	76	62	43	21	7	3	1	0

#### 4.4.2.8 Jakość życia

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

#### **4.4.3 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa)**

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem bednamustyna-rytuksymab (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Do analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011).

Brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego skuteczności zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) wynikało przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatora. Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatora, obejmującą między innymi różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat BR (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesięcy, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018). Szczegółowy opis ograniczeń badań dla schematu BR przedstawiono w podrozdziale 5.2.

#### 4.4.3.1 Analiza skuteczności schematu BR

W poniższym rozdziale opisano wyniki skuteczności schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) na podstawie 3 badań obserwacyjnych: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011. Wszyscy pacjenci przyjmowali schemat BR, z wyjątkiem 6 (10% wszystkich z grupy BR) pacjentów z badania Paludo 2018, którzy przyjmowali jednocześnie schemat BR i DRC. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, uwzględniono wyniki wyłącznie pacjentów z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Paludo 2018 autorzy nie podali, iż byli to pacjenci nie kwalifikujący się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w związku z czym, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, ta grupa pacjentów nie została uwzględniona w analizie.

W badaniach pacjenci mogli przyjąć maksymalną dawkę bendamustyny wynoszącą 90 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* podawaną w skojarzeniu z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*). W badaniu Tedeschi 2015, około 63% pacjentów (45 z 71 chorych) otrzymało najwyższą dawkę bendamustyny. W badaniu Treon 2011, u 6 pacjentów (20%) ciężka nietolerancja rytuksymabu uniemożliwiła jego ponowne podanie (wyniki dla tej części pacjentów nie zostały uwzględnione w analizie). W każdym z włączonych badań, schemat terapii BR powtarzano co 4 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli.

W ramach oceny skuteczności schematu BR oceniano następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. Ze względu na różny okres obserwacji (od mediany 7,5 mies. do mediany 32 mies., odpowiednio w badaniu Treon 2011 i Paludo 2018) nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

##### 4.4.3.1.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w każdym z trzech badań schematu bendamustyna i rytuksymab zakwalifikowanych do niniejszej analizy: Tedeschi 2015, Treon 2011, Paludo 2018. W badaniach analizowano: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR), odpowiedź minimalną (MR), chorobę stabilną (SD) oraz chorobę postępującą (PD). Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma dostępne były łącznie dla 145 pacjentów.

Odsetek ORR i MRR wynosił odpowiednio od 80,3% do 94,6% oraz od 74,6% do 81,1% w badaniach Tedeschi 2015 i Paludo 2018. Odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowano u od 15,5% do 40,5% pacjentów, odpowiednio w badaniu Tedeschi 2015 i Paludo 2018.

Pewne rozbieżności w zakresie wyników w poszczególnych badaniach schematu bendamustyna i rytuksymab zakwalifikowanych do niniejszej analizy wynikają z różnego okresu obserwacji (od mediany 7,5 mies. do mediany 32 mies., odpowiednio w badaniu Treon 2011 i Paludo 2018). Wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat BR		
			n	N	%
ORR	Paludo 2018†	32	35	37	94,6
	Tedeschi 2015	19	57	71	80,3
	Treon 2011	7,5*	19	24	79,2
MRR	Paludo 2018†	32	30	37	81,1
	Tedeschi 2015	19	53	71	74,6
	Treon 2011	7,5*	19	24	79,2
CR/VGPR	Paludo 2018†	32	15	37	40,5
	Tedeschi 2015	19	11	71	15,5
	Treon 2011	7,5*	5	24	20,8
CR	Paludo 2018†	32	1	37	2,7
VGPR	Paludo 2018†	32	14	37	37,8
	Tedeschi 2015	19	11	71	15,5
	Treon 2011	7,5*	5	24	20,8
PR	Paludo 2018†	32	15	37	40,5
	Treon 2011	7,5*	14	24	58,3
MR	Paludo 2018†	32	5	37	13,5
	Tedeschi 2015	19	4	71	5,6
SD	Tedeschi 2015	19	12	71	16,9
PD	Paludo 2018†	32	2	37	5,4
	Tedeschi 2015	19	1	71	1,4
	Treon 2011	7,5*	3**	26**	11,5
Częściowa remisja choroby	Tedeschi 2015	19	37	71	52,1
Całkowita remisja choroby	Tedeschi 2015	19	5	71	7,0

BR - bendamustyna-rytuksymab. B.d. - brak danych, CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, PD - choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* uwzględniono wszystkich pacjentów z badania, w tym także przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

\*\* dotyczy wyłącznie pacjentów ze stabilną chorobą, w tym także przyjmujących bendamustynę w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ofatumumabem

† w wynikach nie uwzględniono 7 pacjentów, którzy mieli wcześniej zaplanowany skrócony czas leczenia (otrzymali 4 cykle leczenia)

#### 4.4.3.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniano w każdym z trzech badań schematu bendamustyna i rytuksymab zakwalifikowanych do niniejszej analizy: Tedeschi 2015, Treon 2011, Paludo 2018. Dane dotyczące PFS u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma dostępne były łącznie dla 145 pacjentów.

Medianę przeżycia bez progresji choroby oszacowano w badaniach Treon 2011 oraz Paludo 2018 i wyniosła ona odpowiednio 13,2 (mediana okresu obserwacji: 7,5 miesiące) oraz 58 miesięcy (mediana okresu obserwacji: 32 miesiące). W ciągu mediany 19-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu Tedeschi 2015 nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniu Paludo 2018 w ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wśród 44 pacjentów wyniósł 66%. Wyniki przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: przeżycie wolne od progresji choroby.

Przeżycie wolne od progresji choroby	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat BR		
			mediana/%	95%CI	N
Mediana (oszacowanie)	Paludo 2018	32	58	23; NR	44
	Tedeschi 2015	19	nie do oszacowania	-	71
	Treon 2011	7,5	13,2	-	30*
Odsetek bez zdarzeń po 24 mies.	Paludo 2018	32	66	-	44

BR - bendamustyna-rytuksymab. NR - nie osiągnięty (ang. *not reached*)

\* uwzględniono wszystkich pacjentów z badania, w tym także przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

#### 4.4.3.1.3 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych schematem bendamustyna i rytuksymab oceniano wyłącznie w badaniu Tedeschi 2015, obejmującym 71 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. W ciągu 4 lat oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 72%. Wczesny zgon odnotowano u 1 (1,4%) pacjenta. Wyniki przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Badanie	Czas obserwacji	Schemat BR		
			%	95%CI	N
Odsetek bez zdarzeń	Tedeschi 2015	4 lata	72	b.d.	71

BR - bendamustyna-rytuksymab

#### 4.4.3.2 Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR

W Tab. 37 dokonano porównania jakościowych wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. zanubrutynibu oraz skuteczności komparatora tj. schematu bendamustyna i rytuksymab (BR), stosowanych w leczeniu nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011, dotyczących skuteczności schematu BR.



Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib (mediana okresu obserwacji 19,4 i 30,3 miesięcy, odpowiednio w kohorcie 1 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) oraz schemat BR (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesięcy, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018).

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) u pacjentów z R/R WM lub TN z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie:

- ORR, który w grupach zanubrutynibu wynosił 94,1% i 95,9% vs. od 79,2% do 94,6% dla schematu BR,
- CR lub VGPR, dla której odsetek w grupach z zanubrutynibem wynosił 28,4% i 45,2% vs. od 15,5% do 40,5% w grupach BR,
- odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 80,5% w porównaniu do 66% w grupie BR.

Podobne częstości zarówno podczas stosowania zanubrutynibu jak i schematu BR odnotowano w zakresie:

- MRR, który w grupach zanubrutynibu wynosił 77,5% i 82,2% oraz dla schematu BR od 74,6% do 81,1%,

Porównanie jakościowe wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR w populacji pacjentów z WM ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 37. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Punkty końcowe					
			ORR	MRR	CR/VGPR	PFS, mediana	PFS, odsetek bez zdarzeń	OS, odsetek bez zdarzeń
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	94,1% (96/102)	77,5% (79/102)	28,4% (29/102)	nie do oszacowania	po 18 mies.: 85,0% (N=102), 95%CI: 75,2; 91,2 po 30 mies.: 84,9% (N=102)	po 18 mies.: 97% (N=102)
	BGB-3111 AU-003	30,3	95,9% (70/73)	82,2% (60/73)	45,2% (33/73)	nie do oszacowania	po 24 mies.: 80,5% (N=73), 95%CI: 68,5; 88,3	po 24 mies.: 94,1% (N=73), 95%CI: 84,9; 97,7
BR	Paludo 2018	32	94,6% (35/37)	81,1% (30/37)	40,5% (15/37)	58 mies. (N=44), 95%CI: 23; NR	po 24 mies.: 66% (N=44)	b.d.
	Tedeschi 2015	19	80,3% (57/71)	74,6% (53/71)	15,5% (11/71)	nie do oszacowania	b.d.	po 48 mies.: 72% (N=71)
	Treon 2011*	7,5	79,2% (19/24)	79,2% (19/24)	20,8% (5/24)	13,2 mies. (N=30)	b.d.	b.d.

b.d. - brak danych, BR - bendamustyna-rytuksymab, CR - odpowiedź całkowita, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*), PFS - przeżycie wolne od progresji, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, OS - przeżycie całkowite, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* w badaniu Treon 2011 uwzględniono pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

#### 4.4.4 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z DRC

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Do analizy skuteczności terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamid włączono 2 badania - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz retrospektywne badanie obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017).

Brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego skuteczności zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) wynikało przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatora. Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatora, obejmującą między innymi różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat DRC (mediana okresu obserwacji 23,4 i 51 miesięcy, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017). Szczegółowy opis ograniczeń badań dla schematu DRC przedstawiono w podrozdziale 5.2.

##### 4.4.4.1 Analiza skuteczności schematu DRC

W poniższym rozdziale opisano wyniki skuteczności schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) na podstawie 2 badań - jednoramiennego badania klinicznego II fazy (Dimopoulos 2007) oraz badania obserwacyjnego (Paludo 2017, Paludo 2018). Wszyscy pacjenci przyjmowali schemat DRC, z wyjątkiem 6 (6% wszystkich z grupy DRC) pacjentów z badania Paludo 2017, którzy przyjmowali jednocześnie schemat DRC i BR. W niniejszej analizie, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, uwzględniano, o ile było to możliwe, wyniki pacjentów wyłącznie z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Paludo 2017 autorzy nie podali, iż byli to pacjenci nie kwalifikujący się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w związku z czym, zgodnie ze wskazaniem zanubrutynibu, ta grupa pacjentów nie została uwzględniona w analizie. Wyjątek stanowiło badanie Dimopoulos 2007, które obejmowało wyłącznie pacjentów z wcześniej nieleczoną WM, jednak zdecydowano się przedstawić wyniki tego badania ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to jedyne badanie przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej.

W ramach oceny skuteczności schematu DRC oceniano następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. Ze względu na różny okres obserwacji (3,4 mies. vs. 51 mies. odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017 (Paludo 2018)) nie wykonano syntezy ilościowej, a porównania dokonano na sposób jakościowy.

##### 4.4.4.1.1 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano w każdym z dwóch badań schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid zakwalifikowanych do niniejszej analizy: Dimopoulos 2007, Paludo 2017 (wyniki przedstawiono również w publikacji Paludo 2018). W badaniach analizowano: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), odpowiedź całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR),

odpowieź minimalną (MR), chorobę stabilną (SD) oraz chorobę postępującą (PD). Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma dostępne były łącznie dla 47 pacjentów, z kolei 72 pacjentów nie było wcześniej leczonych.

Odsetek ORR był zbliżony w obu badaniach i wynosił 83,3% oraz 87,2% odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017 (Paludo 2018). MRR oceniano w jednym spośród 2 badań DRC i wynosił on 68,1% (Paludo 2017 (Paludo 2018)). Odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowano u 4,3% i 6,9%, odpowiednio w badaniu Paludo 2017 (Paludo 2018) i Dimopoulos 2007.

Pewne rozbieżności w zakresie wyników w poszczególnych badaniach schematu DRC zakwalifikowanych do niniejszej analizy wynikają z różnego okresu obserwacji (23,4 mies. vs. 51 mies. odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017 (Paludo 2018)). Wyniki przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat DRC		
			n	N	%
ORR	Dimopoulos 2007	23,4	60	72	83,3
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	41	47	87,2
MRR	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	32	47	68,1
CR/VGPR	Dimopoulos 2007	23,4	5	72	6,9
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	2	47	4,3
CR	Dimopoulos 2007	23,4	5	72	6,9
VGPR	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	2	47	4,3
PR	Dimopoulos 2007	23,4	48	72	66,7
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	30	47	63,8
MR	Dimopoulos 2007	23,4	6	72	8,3
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	9	47	19,1
SD	Dimopoulos 2007	23,4	6	72	8,3
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	4	47	8,5
PD	Dimopoulos 2007	23,4	6	72	8,3
	Paludo 2017, Paludo 2018†	51	2	47	4,3

DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

† w wynikach nie uwzględniono 3 pacjentów, którzy mieli skrócony czas leczenia (otrzymali 4 cykle leczenia)

#### 4.4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniano w każdym z dwóch badań schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid zakwalifikowanych do niniejszej analizy: Dimopoulos 2007, Paludo 2017 (wyniki przedstawiono również w publikacji Paludo 2018). Dane dotyczące PFS u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma dostępne były łącznie dla 53 pacjentów, z kolei 72 pacjentów nie było wcześniej leczonych.

Medianę przeżycia bez progresji choroby oszacowano w badaniu Paludo 2017 (Paludo 2018) i wyniosła ona 31 miesięcy (mediana okresu obserwacji: 51 miesięcy). W ciągu 24 miesięcy obserwacji odsetek wolny od progresji choroby wśród 72 pacjentów wcześniej nieleczonych oraz 50 z R/R WM wyniósł odpowiednio 67 i 53%. Wyniki przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: przeżycie wolne od progresji choroby.

Przeżycie wolne od progresji choroby	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat DRC		
			mediana/%	95%CI	N
Mediana (oszacowanie), mies.	Paludo 2017, Paludo 2018	51	31	15; 50	50
Odsetek bez zdarzeń po 24 mies.	Dimopoulos 2007	23,4	67*	b.d.	72
	Paludo 2017, Paludo 2018	51	53	b.d.	50

b.d. - brak danych, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid

\* 80% u pacjentów, u których odnotowano odpowiedź na leczenie DRC, z kolei u pacjentów bez dodatkowego leczenia - 78%

#### 4.4.4.1.3 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) u pacjentów leczonych schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid oceniano wyłącznie w badaniu Dimopoulos 2007, obejmującym 72 pacjentów wcześniej nieleczonych. W ciągu 2 lat oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 81%. Łącznie odnotowano 15 zgonów, przy czym 6 pacjentów zmarło w wyniku schorzeń niezwiązanych z WM czy powikłaniami wynikającymi z leczenia. W związku z powyższym 2-letni wskaźnik przeżycia specyficznego dla choroby wyniósł 90%. Wyniki przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Badanie	Czas obserwacji	Schemat DRC		
			%	95%CI	N
Odsetek bez zdarzeń	Dimopoulos 2007	2 lata	81	b.d.	72

DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid

#### 4.4.4.2 Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC

W Tab. 42 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących skuteczności ocenianej interwencji tj. zanubrutynibu oraz skuteczności komparatora tj. schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC), stosowanych w leczeniu nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 1 jednoramiennego badania klinicznego Dimopoulos 2007 oraz 1 retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo 2017 (wyniki przedstawiono również w publikacji Paludo 2018), dotyczących skuteczności schematu DRC.

Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib (mediana okresu

obserwacji 19,4 i 30,3 miesięcy, odpowiednio w kohorcie 1 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) oraz schemat DRC (liczba pacjentów 47 i 72, odpowiednio w badaniu Paludo 2017 oraz Dimopoulos 2007, mediana okresu obserwacji 23,4 i 51 miesięcy, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017).

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) u pacjentów z R/R WM lub TN z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- ORR, który w grupach z zanubrutynibem wynosił 94,1% i 95,9% w porównaniu do 83,3% i 87,3% w grupach DRC,
- MRR, który w grupach zanubrutynibu wynosił od 77,5% do 82,2% w porównaniu do 68,1% dla DRC,
- CR/VGPR, dla której odsetek w grupach z zanubrutynibem wynosił 28,4% i 45,2% w porównaniu do 4,3% w grupie DRC,
- odsetka PFS w ciągu 24 miesięcy, który w grupie z zanubrutynibem wyniósł 80,5% w porównaniu do 53% i 67% w grupach DRC,
- OS w ciągu 24 miesięcy, które w grupie z zanubrutynibem wyniosło 94,1% w porównaniu do 81% dla DRC.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC w populacji pacjentów z WM ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 41. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Punkty końcowe					
			ORR	MRR	CR/VGPR	PFS, mediana	PFS, odsetek bez zdarzeń	OS, odsetek bez zdarzeń
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	94,1% (96/102)	77,5% (79/102)	28,4% (29/102)	nie do oszacowania	po 18 mies.: 85,0% (N=102), 95%CI: 75,2; 91,2 po 30 mies.: 84,9% (N=102)	po 18 mies.: 97% (N=102)
	BGB-3111 AU-003	30,3	95,9% (70/73)	82,2% (60/73)	45,2% (33/73)	nie do oszacowania	po 24 mies.: 80,5% (N=73), 95%CI: 68,5; 88,3	po 24 mies.: 94,1% (N=73), 95%CI: 84,9; 97,7
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	83,3% (60/72)	b.d.	6,9% (5/72)	b.d.	po 24 mies.: 67% (N=72)	po 24 mies.: 81% (N=72)
	Paludo 2017	51	87,2% (41/47)	68,1% (32/47)	4,3% (2/47)	31 mies. (N=50), 95%CI: 15; 50	po 24 mies.: 53% (N=50)	b.d.

b.d. - brak danych, CR - odpowiedź całkowita, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*), PFS - przeżycie wolne od progresji, ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej, OS - przeżycie całkowite, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.5 Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności zanubrutynibu dla kohorty 2 randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN, którą stanowili pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 (Dimopoulos 2020). Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Mediana czasu obserwacji w analizowanej grupie chorych wynosiła 17,9 miesiąca.

##### 4.4.5.1 Najlepsza odpowiedź na leczenie

W badaniu ASPEN, obejmującym pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 analizowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR), odpowiedź minimalną (MR), chorobę stabilną (SD) oraz chorobę postępującą (PD). Mediana czasu obserwacji wynosiła 17,9 miesięcy.

VGPR, PR, MR osiągnęło odpowiednio 26,9%, 23,1% i 30,8% pacjentów. Żaden z pacjentów nie uzyskał CR. Chorobę stabilną odnotowano u 15,4% pacjentów, z kolei chorobę postępującą u 38%. Wyniki odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> zestawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n	N	%
17,9	CR	0	26	0,0
	VGPR	7	26	26,9
	PR	6	26	23,1
	MR	8	26	30,8
	SD	4	26	15,4
	PD	1	26	3,8

CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

##### 4.4.5.2 Wskaźniki odpowiedzi na leczenie

W badaniu ASPEN, obejmującym pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 analizowano odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR), odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Mediana czasu obserwacji wynosiła 17,9 miesięcy.

CR lub VGPR, MRR, ORR osiągnęło odpowiednio 26,9%, 50,0% i 80,8% pacjentów. Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu do osiągnięcia OR, MR i VGPR wyniosła odpowiednio 1 miesiąc, 2,9 miesiące i 5,7 miesięcy. Wyniki w zakresie wskaźników odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> zestawiono w Tab. 43.



Tab. 43. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: wskaźniki odpowiedzi na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n	N	%
17,9	CR lub VGPR	7	26	26,9
	MRR	13	26	50,0
	ORR	21	26	80,8

CR - odpowiedź całkowita, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.5.3 Czas trwania odpowiedzi

W badaniu ASPEN, obejmującym pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 oceniano czas trwania odpowiedzi ogólnej (OR), odpowiedzi całkowitej albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (CR/VGPR) oraz odpowiedzi znacznej.

W ciągu 6 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z OR, CR/VGPR lub MR wynosił odpowiednio 90%, 100% i 91%. Z kolei po 12 miesiącach odsetek pacjentów z OR, CR/VGPR lub MR wyniósł odpowiednio 68%, 75% i 62%. Wyniki w zakresie czasu trwania odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> zestawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi.

Odpowiedź na leczenie	Czas trwania odpowiedzi	Zanubrutynib		
		%	N	95%CI
OR	Odsetek bez zdarzeń, po 6 mies.*	90	21	(66; 98)
	Odsetek bez zdarzeń, po 12 mies.*	68	21	(42; 84)
CR/VGPR	Odsetek bez zdarzeń, po 6 mies.*	100	7	-
	Odsetek bez zdarzeń, po 12 mies.*	75	7	(13; 96)
MR	Odsetek bez zdarzeń, po 6 mies.*	91	8	(51; 99)
	Odsetek bez zdarzeń, po 12 mies.*	62	8	(28; 84)

CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź znaczna, OR- odpowiedź ogólna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

#### 4.4.5.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

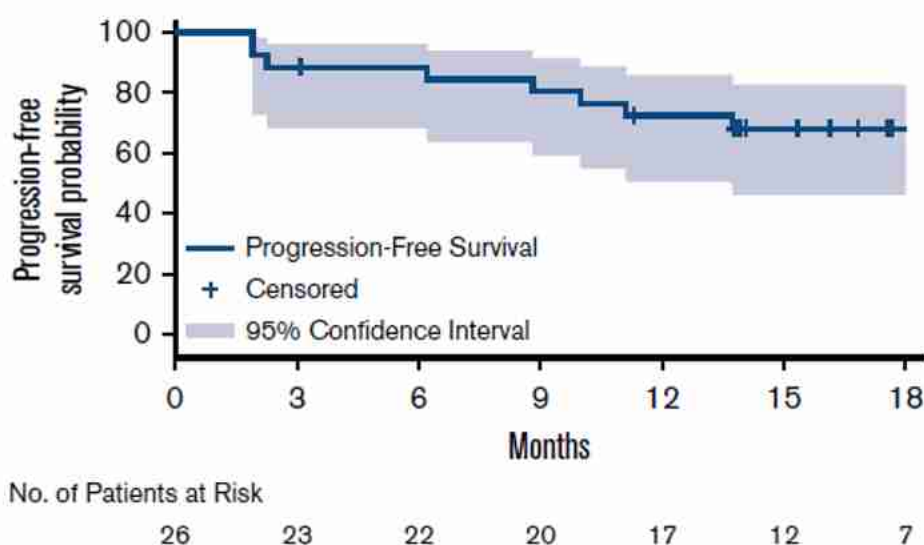
W badaniu ASPEN, obejmującym pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana czasu obserwacji wynosiła 17,9 miesięcy.

W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (Ryc. 17). W ciągu 12 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 72%. Po 18 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby spadł do 68%. Wyniki w zakresie PFS u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> zestawiono w Tab. 24.

Tab. 45. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby.

Przeżycie wolne od progresji choroby	Zanubrutynib		
	%	N	95%CI
Odsetek bez zdarzeń, po 12 mies.*	72	26	(51; 86)
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.*	68	26	(46; 83)

\* odsetki bez zdarzeń były szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

Ryc. 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN (Dimopoulos 2020).

#### 4.4.5.5 Przeżycie całkowite

W badaniu ASPEN, obejmującym pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 oceniano przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji wynosiła 17,9 miesięcy.

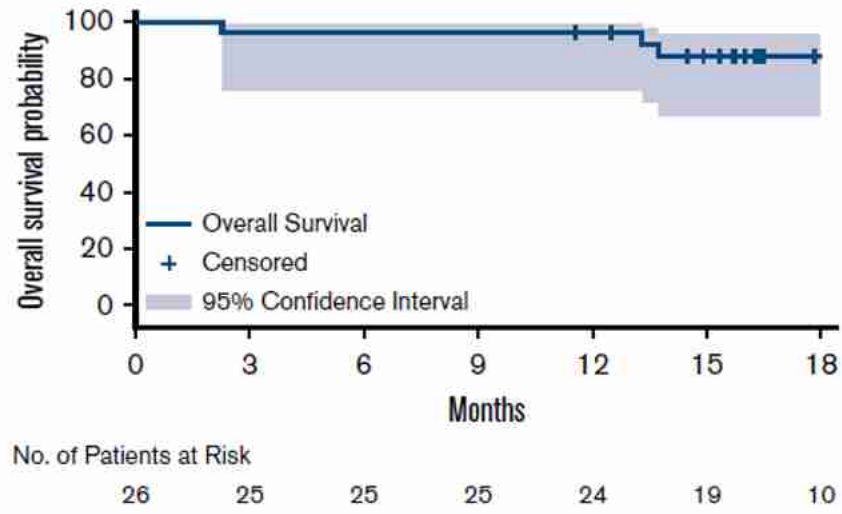
W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (Ryc. 18). W ciągu 12 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 96%. Po 18 miesiącach OS wyniosło 88%. Wyniki przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Zanubrutynib		
	%	95%CI	N
Odsetek bez zdarzeń, po 12 mies.*	96	(76; 99)	26
Odsetek bez zdarzeń, po 18 mies.**	88	(67; 96)	26

\* odsetki bez zdarzeń szacowane były za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda

Ryc. 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN (Dimopoulos 2020).



#### 4.4.6 Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

Poniżej przedstawiono wyniki długoterminowej skuteczności zanubrutynibu dla kohorty 2 randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN, którą stanowili pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 (Tam 2022). W kohorcie 2 badania, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Dane przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.

##### 4.4.6.1 Najlepsza odpowiedź na leczenie

Skumulowane odsetki odpowiedzi na leczenie wzrastały w czasie terapii zanubrutynibem (Ryc. 19). W czasie mediany 42,9 miesięcy obserwacji, w kohorcie 2 badania ASPEN (MYD88<sup>WT</sup>), 65% pacjentów leczonych zanubrutynibem uzyskało znaczną odpowiedź na leczenie, w tym 31% odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową. Jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie.

Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie.

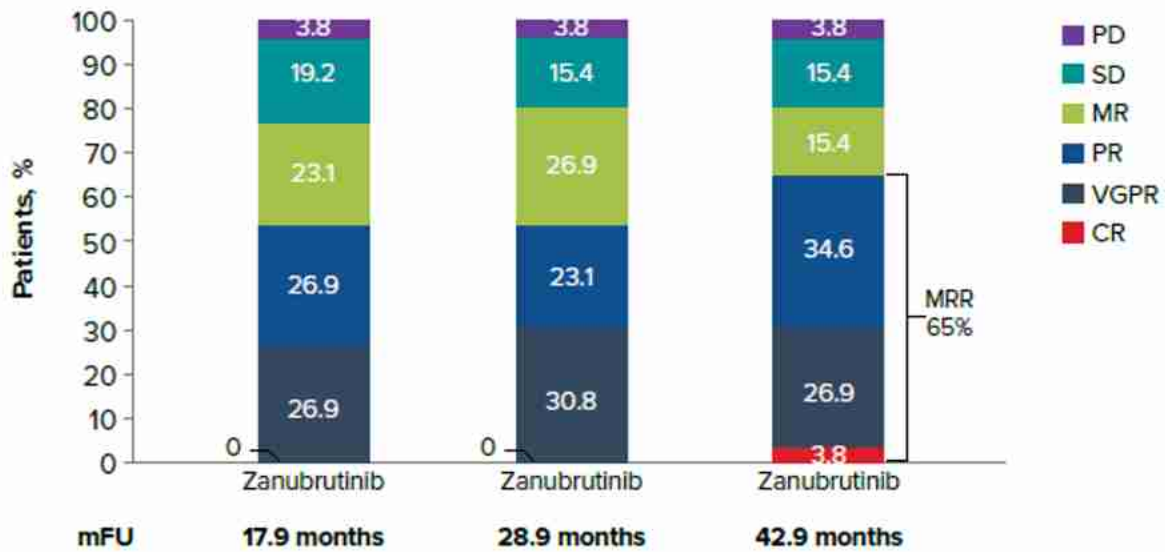
Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n*	N	%
28,9	CR	8	26	0,0
	VGPR	6	26	30,8
	PR	7	26	23,1
	MR	4	26	26,9
	SD	1	26	15,4
	PD	1	26	3,8
42,9	CR	7	26	3,8
	VGPR	9	26	26,9
	PR	4	26	34,6
	MR	4	26	15,4
	SD	1	26	15,4
	PD	8	26	3,8

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n*	N	%

CR - odpowiedź całkowita, MR- odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

Ryc. 19. Odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii zanubrutynibem w kohorcie 2 badania ASPEN (Tam 2022).



#### 4.4.6.2 Wskaźniki odpowiedzi na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.4.6.3 Czas trwania odpowiedzi

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.4.6.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

[REDACTED]

[REDACTED] W ciągu 42 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 53,8% (95%CI: 33,3; 70,6). [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby.

Przeżycie wolne od progresji choroby	Zanubrutynib		
	%	N	95%CI
Mediana (95%CI)			[REDACTED]
Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	53,8	26	(33,3; 70,6)

#### 4.4.6.5 Przeżycie całkowite

[REDACTED]

[REDACTED] W ciągu 42 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite, wśród pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN (MYD88<sup>WT</sup>), wyniosło 83,9% (95%CI: 62,6; 93,7). [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Zanubrutynib		
	%	N	95%CI
Mediana			
Odsetek bez zdarzeń, po 42 mies.	83,9	26	(62,6; 93,7)

### Skuteczność zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności zanubrutynibu u pacjentów z badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z R/R WM i 23,5 miesiąca dla chorych TN. Różnica w czasie obserwacji pomiędzy pacjentami wynikała z początkowego włączania do badania wyłącznie pacjentów z R/R WM.

#### 4.4.7.1 Najlepsza odpowiedź na leczenie

W badaniu BGB-3111 AU-003 analizowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), odpowiedź częściową (PR), odpowiedź minimalną (MR), chorobę stabilną (SD) oraz chorobę postępującą (PD). Mediana czasu obserwacji wynosiła 30,3 miesięcy.

CR, VGPR, PR, MR osiągnęło odpowiednio 1,4%, 43,8%, 37,0% i 13,7% pacjentów. Chorobę stabilną odnotowano u 4,1% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano choroby postępującej. Wyniki odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem z badania BGB-3111 AU-003 zestawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: najlepsza odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n	N	%
30,3	CR	1	73	1,4
	VGPR	32	73	43,8
	PR	27	73	37,0
	MR	10	73	13,7
	SD	3	73	4,1
	PD	0	73	0,0

CR - odpowiedź całkowita, MR - odpowiedź minimalna, PD -choroba postępująca, PR - odpowiedź częściowa, SD - choroba stabilna, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.7.2 Wskaźniki odpowiedzi na leczenie

W badaniu BGB-3111 AU-003 analizowano odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR), odsetek odpowiedzi znacznej (MRR) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ORR). Mediana czasu obserwacji wynosiła 30,3 miesiące.

Odsetek CR lub VGPR, MRR, ORR wynosił odpowiednio 45,2%, 82,2% i 95,9%. Wyniki w zakresie wskaźników odpowiedzi na leczenie zanubrutynibem u pacjentów z badania BGB-3111 AU-003 zestawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: wskaźniki odpowiedzi na leczenie.

Mediana czasu obserwacji (mies.)	Punkt końcowy	Zanubrutynib		
		n	N	%
30,3	CR lub VGPR	33	73	45,2
	MRR (PR lub lepsza)	60	73	82,2
	ORR (MR lub lepsza)	70	73	95,9

CR - odpowiedź całkowita, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, MR - odpowiedź minimalna, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

#### 4.4.7.3 Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu BGB-3111 AU-003 oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana czasu obserwacji wynosiła 30,3 miesiące.

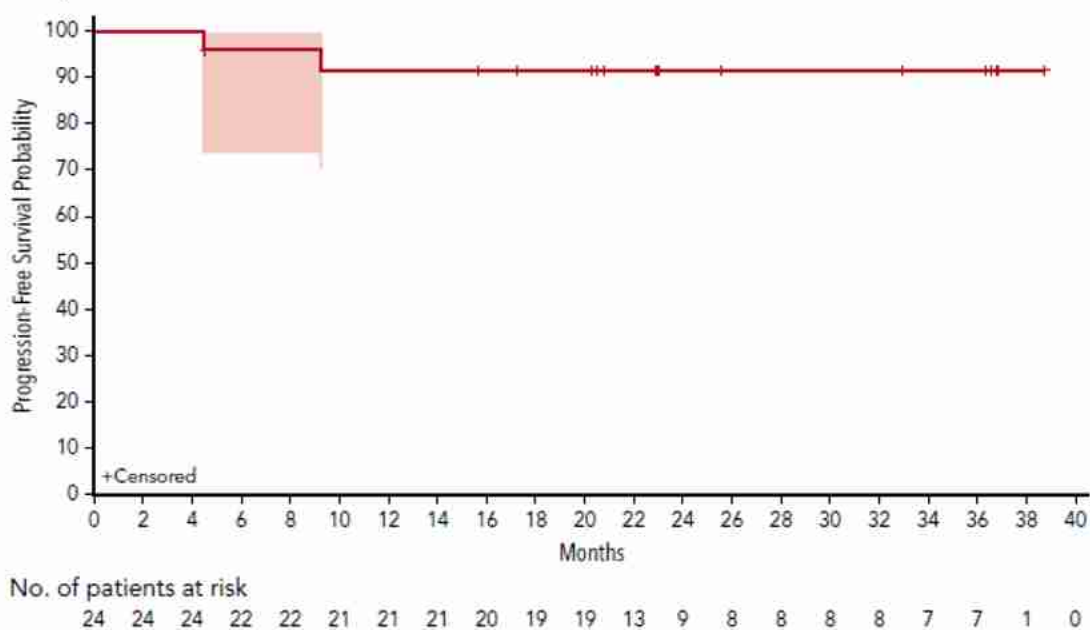
W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych (TN) jak i u pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie WM (Ryc. 21, Ryc. 22). W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 80,5%. Wyniki w zakresie PFS u pacjentów z badania BGB-3111 AU-003 zestawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: przeżycie wolne od progresji choroby.

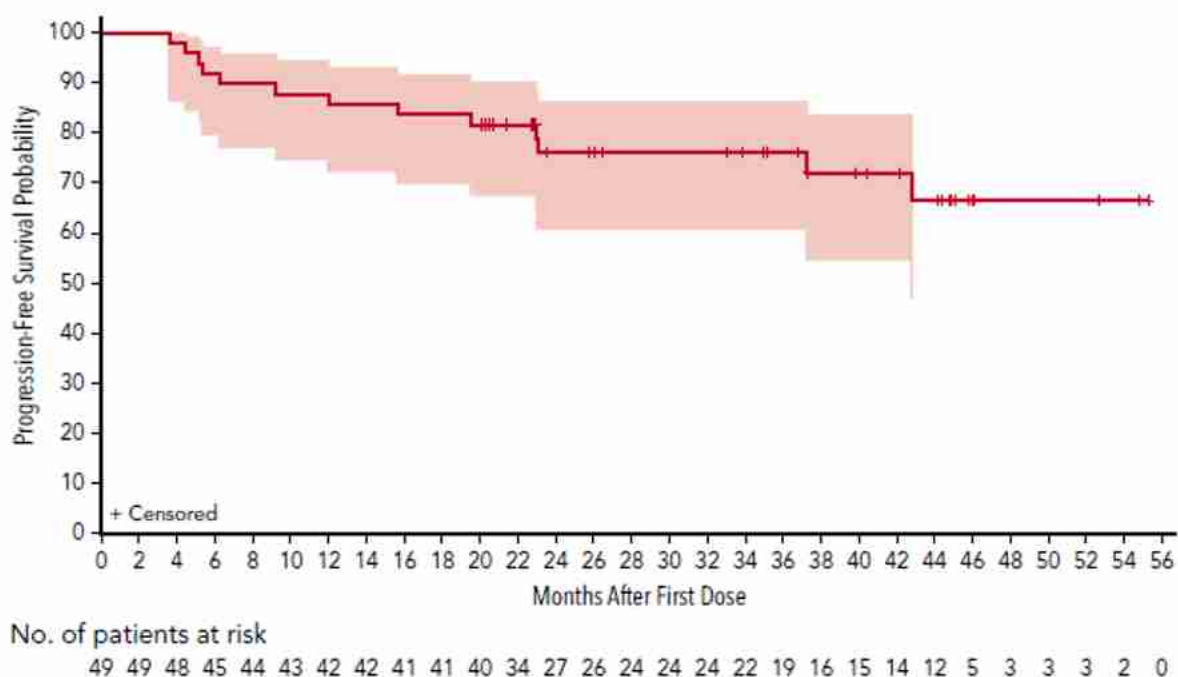
Przeżycie wolne od progresji choroby	Zanubrutynib		
	%	N	95%CI
Odsetek bez zdarzeń, po 24 mies.	80,5	73	(68,5; 88,3)



Ryc. 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z TN WM z badania BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020).



Ryc. 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z R/R WM z badania BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020).



#### 4.4.7.4 Przeżycie całkowite

W badaniu BGB-3111 AU-003 oceniano przeżycie całkowite (OS). Mediana czasu obserwacji wynosiła 30,3 miesiące.

W ciągu 24 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 94,1%. Odnotowano łącznie 4 (5,5%) zgony w grupie pacjentów z R/R WM, bez progresji choroby. Wyniki w zakresie OS u pacjentów z badania BGB-3111 AU-003 przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: przeżycie całkowite.

Przeżycie całkowite	Zanubrutynib		
	%	N	95%CI
Odsetek bez zdarzeń, po 24 mies.	94,1	73	(84,9; 97,7)

## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

### 4.5.1 Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN. Analizą objęto kohortę 1 badania ASPEN, stanowiącą pacjentów z mutacją MYD88. Populację stanowili zarówno pacjenci z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma, a także pacjenci wcześniej nielečení (TN) z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii zanubrutynibem względem ibrutynibu oceniano: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. Wyniki analizowano w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

#### 4.5.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych było parametrem bezpieczeństwa ocenianym w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN. Mediana czasu trwania leczenia była porównywalna w ramionach leczonych zanubrutynibem (18,7 miesiąca) i ibrutynibem (18,6 miesiąca); odpowiednio 89% i 84% pacjentów osiągnęło minimalną ekspozycję 12 miesięcy.

Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 39,6% pacjentów z grupy przyjmującej zanubrutynib w porównaniu do 40,8% w grupie z ibrutynibem. Nie wykazano istotnej różnicy między grupą zanubrutynibu a ibrutynibu w zakresie wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz w zakresie większości ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiło zapalenie płuc dla którego istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia odnotowano w grupie z zanubrutynibem (RR=0,11; 95%CI: 0,01; 0,84). Wyniki przedstawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej jedno SAE	40	101	39,6	40	98	40,8	0,97 (0,69; 1,36) p=0,862	-0,01 (-0,15; 0,12) p=0,862	-
Zapalenie płuc	1	101	1,0	9	98	9,2	0,11 (0,01; 0,84) p=0,033	-0,08 (-0,14; -0,02) p=0,008	12,20 (7,03; 46,33)
Sepsa	2	101	2,0	3	98	3,1	0,65 (0,11; 3,79) p=0,629	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,627	-
Gorączka	2	101	2,0	3	98	3,1	0,65 (0,11; 3,79) p=0,629	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,627	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Migotanie/trzepotanie przedsionków	0	101	0,0	3	98	3,1	0,14 (0,01; 2,65) p=0,189	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,122	-
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Utrata przytomności	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Zawał mięśnia sercowego	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Zapalenie osierdzia	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Zakażenie dróg oddechowych	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Grypa	3	101	3,0	1	98	1,0	2,91 (0,31; 27,51) p=0,351	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,322	-
Wysięk opłucnowy	2	101	2,0	1	98	1,0	1,94 (0,18; 21,06) p=0,586	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,576	-
Neutropenia	3	101	3,0	0	98	0,0	6,79 (0,36; 129,85) p=0,203	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,125	-
Gorączka neutropeniczna	3	101	3,0	0	98	0,0	6,79 (0,36; 129,85) p=0,203	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,125	-
Anemia	2	101	2,0	0	98	0,0	4,85 (0,24; 99,82) p=0,306	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,241	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2	101	2,0	0	98	0,0	4,85 (0,24; 99,82) p=0,306	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,241	-
Małopłytkowość	2	101	2,0	0	98	0,0	4,85 (0,24; 99,82) p=0,306	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,241	-
Rak podstawonokomórkowy	2	101	2,0	0	98	0,0	4,85 (0,24; 99,82) p=0,306	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,241	-

SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane

#### 4.5.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) było parametrem bezpieczeństwa ocenianym w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN. Zdarzenia niepożądane uwzględnione zostały w przypadku, gdy ich częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła  $\geq 10\%$  (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub  $\geq 3$ . Stopnia oraz  $\geq 5\%$  w obu ramionach badania. Mediana czasu trwania leczenia była porównywalna w grupach leczonych zanubrutynibem (18,7 miesiąca) i ibrutynibem (18,6 miesiąca); odpowiednio 89% i 84% pacjentów osiągnęło minimalną ekspozycję 12 miesięcy.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem należały: neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących ibrutynib były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. Migotanie przedsionków, biegunka, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc były zgłaszane z częstością o  $\geq 10\%$  wyższą w grupie pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu do pacjentów leczonych zanubrutynibem. Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko w grupie z zanubrutynibem odnotowano w zakresie wystąpienia skurczów mięśni, obrzęków obwodowych, migotania/trzepotania przedsionków oraz zapalenia płuc. Z kolei neutropenia była zgłaszana z częstością o  $\geq 10\%$  wyższą wśród pacjentów z grupy przyjmującej zanubrutynib. Różnica między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia neutropenii była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . Stopnia odnotowano u 58% i 63% pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutynibem i ibrutynibem. Nadciśnienie i zapalenie płuc  $\geq 3$ . Stopnia były zgłaszane z częstością o  $\geq 5\%$  wyższą u pacjentów przyjmujących ibrutynib w odniesieniu do pacjentów z grupy zanubrutynibu, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Z kolei w grupie leczonych zanubrutynibem istotnie częściej ( $\geq 5\%$ ) zgłaszana była neutropenia  $\geq 3$ . Stopnia. Wyniki przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane\*.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Niehematologiczne Aes</b>									
Biegunka	21	101	20,8	31	98	31,6	0,66 (0,41; 1,06) p=0,086	-0,11 (-0,23; 0,01) p=0,080	-
Biegunka $\geq 3$ . Stopnia	3	101	3,0	1	98	1,0	2,91 (0,31; 27,51) p=0,351	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,322	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	24	101	23,8	28	98	28,6	0,83 (0,52; 1,33) p=0,441	-0,05 (-0,17; 0,07) p=0,440	-
Infekcja górnych dróg oddechowych $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Stłuczenia	13	101	12,9	23	98	23,5	0,55 (0,29; 1,02) p=0,058	-0,11 (-0,21; 0,00) p=0,051	-
Stłuczenia $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Skurcze mięśni	10	101	9,9	23	98	23,5	0,42 (0,21; 0,84) p=0,014	-0,14 (-0,24; -0,03) p=0,009	7,37 (4,20; 29,82)
Skurcze mięśni $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Krwawienie z nosa	13	101	12,9	19	98	19,4	0,66 (0,35; 1,27) p=0,216	-0,07 (-0,17; 0,04) p=0,210	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Krwawienie z nosa $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Obrzęki obwodowe	9	101	8,9	19	98	19,4	0,46 (0,22; 0,97) p=0,040	-0,10 (-0,20; -0,01) p=0,032	9,54 (4,98; 113,90)
Obrzęki obwodowe $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Kaszel	13	101	12,9	17	98	17,3	0,74 (0,38; 1,44) p=0,380	-0,04 (-0,14; 0,05) p=0,378	-
Kaszel $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Wysypka	13	101	12,9	16	98	16,3	0,79 (0,40; 1,55) p=0,491	-0,03 (-0,13; 0,06) p=0,490	-
Wysypka $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Nadciśnienie	11	101	10,9	16	98	16,3	0,67 (0,33; 1,36) p=0,267	-0,05 (-0,15; 0,04) p=0,263	-
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia	6	101	5,9	11	98	11,2	0,53 (0,20; 1,38) p=0,192	-0,05 (-0,13; 0,02) p=0,182	-
Bóle stawów	13	101	12,9	16	98	16,3	0,79 (0,40; 1,55) p=0,491	-0,03 (-0,13; 0,06) p=0,490	-
Bóle stawów $\geq 3$ . Stopnia	3	101	3,0	0	98	0,0	6,79 (0,36; 129,85) p=0,203	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,125	-
Zmęczenie	19	101	18,8	15	98	15,3	1,23 (0,66; 2,28) p=0,513	0,04 (-0,07; 0,14) p=0,510	-
Zmęczenie $\geq 3$ . Stopnia	1	101	1,0	1	98	1,0	0,97 (0,06; 15,30) p=0,983	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,983	-
Migotanie/trzepotanie przedsionków	2	101	2,0	15	98	15,3	0,13 (0,03; 0,55) p=0,006	-0,13 (-0,21; -0,06) p=0,001	7,50 (4,77; 17,55)
Migotanie/trzepotanie przedsionków $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	4	98	4,1	0,11 (0,01; 1,98) p=0,133	-0,04 (-0,08; 0,00) p=0,064	-
Nudności	15	101	14,9	13	98	13,3	1,12 (0,56; 2,23) p=0,748	0,02 (-0,08; 0,11) p=0,747	-
Nudności $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Wymioty	9	101	8,9	13	98	13,3	0,67 (0,30; 1,50) p=0,332	-0,04 (-0,13; 0,04) p=0,328	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Wymioty $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Gorączka	13	101	12,9	12	98	12,2	1,05 (0,50; 2,19) p=0,894	0,01 (-0,09; 0,10) p=0,894	-
Gorączka $\geq 3$ . Stopnia	2	101	2,0	2	98	2,0	0,97 (0,14; 6,75) p=0,976	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,976	-
Zapalenie płuc	2	101	2,0	12	98	12,2	0,16 (0,04; 0,70) p=0,015	-0,10 (-0,17; -0,03) p=0,004	9,74 (5,78; 30,97)
Zapalenie płuc $\geq 3$ . Stopnia	1	101	1,0	7	98	7,1	0,14 (0,02; 1,11) p=0,062	-0,06 (-0,12; -0,01) p=0,027	-
Ból głowy	15	101	14,9	11	98	11,2	1,32 (0,64; 2,74) p=0,450	0,04 (-0,06; 0,13) p=0,446	-
Ból głowy $\geq 3$ . Stopnia	1	101	1,0	1	98	1,0	0,97 (0,06; 15,30) p=0,983	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,983	-
Zakażenie dróg moczowych	10	101	9,9	10	98	10,2	0,97 (0,42; 2,23) p=0,943	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,943	-
Zakażenie dróg moczowych $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Krwiomocz	7	101	6,9	10	98	10,2	0,68 (0,27; 1,71) p=0,412	-0,03 (-0,11; 0,05) p=0,409	-
Krwiomocz $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	2	98	2,0	0,19 (0,01; 3,99) p=0,288	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,236	-
Zawroty głowy	13	101	12,9	9	98	9,2	1,40 (0,63; 3,13) p=0,410	0,04 (-0,05; 0,12) p=0,405	-
Zawroty głowy $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Zaparcia	16	101	15,8	7	98	7,1	2,22 (0,95; 5,16) p=0,064	0,09 (0,00; 0,17) p=0,052	-
Zaparcia $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Zapalenie nosogardła	11	101	10,9	7	98	7,1	1,52 (0,62; 3,77) p=0,361	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,354	-
Zapalenie nosogardła $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Ból kończyn	11	101	10,9	7	98	7,1	1,52 (0,62; 3,77) p=0,361	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,354	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ból kończyn $\geq 3$ . Stopnia	1	101	1,0	0	98	0,0	2,91 (0,12; 70,63) p=0,511	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,476	-
Ból pleców	14	101	13,9	6	98	6,1	2,26 (0,91; 5,65) p=0,080	0,08 (-0,01; 0,16) p=0,066	-
Ból pleców $\geq 3$ . Stopnia	4	101	4,0	0	98	0,0	8,74 (0,48; 160,14) p=0,144	0,04 (0,00; 0,08) p=0,066	-
Duszność	14	101	13,9	6	98	6,1	2,26 (0,91; 5,65) p=0,080	0,08 (-0,01; 0,16) p=0,066	-
Duszność $\geq 3$ . Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	0,66 (0,41; 1,06) p=0,086	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000	-
<b>Hematologiczne Aes</b>									
Neutropenia	29	101	28,7	13	98	13,3	2,16 (1,20; 3,91) p=0,011	0,15 (0,04; 0,27) p=0,006	6,47 NNT (3,77; 22,94) NNT
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia	19	101	18,8	8	98	8,2	2,30 (1,06; 5,02) p=0,035	0,11 (0,01; 0,20) p=0,026	9,39 NNT (5,00; 77,19) NNT
Gorączka neutropeniczna	4	101	4,0	0	98	0,0	8,74 (0,48; 160,14) p=0,144	0,04 (0,00; 0,08) p=0,066	-
Gorączka neutropeniczna $\geq 3$ . Stopnia	4	101	4,0	0	98	0,0	8,74 (0,48; 160,14) p=0,144	0,04 (0,00; 0,08) p=0,066	-
Małopłytkowość	10	101	9,9	10	98	10,2	0,97 (0,42; 2,23) p=0,943	0,00 (-0,09; 0,08) p=0,943	-
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	6	101	5,9	3	98	3,1	1,94 (0,50; 7,54) p=0,339	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,325	-
Anemia	12	101	11,9	10	98	10,2	1,16 (0,53; 2,57) p=0,706	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,706	-
Anemia $\geq 3$ . Stopnia	5	101	5,0	5	98	5,1	0,97 (0,29; 3,25) p=0,961	0,00 (-0,06; 0,06) p=0,961	-

Aes - zdarzenia niepożądane

\* uwzględnione w przypadku, gdy ich częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła  $\geq 10\%$  (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub  $\geq 3$ . Stopnia oraz  $\geq 5\%$  w obu ramionach badania

#### 4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania

Zaplanowanymi do monitorowania zdarzeniami niepożądanymi w badaniu klinicznym ASPEN były: zakażenie, krwawienie, nadciśnienie, migotanie/trzepotanie przedsionków, neutropenia, małopłytkowość, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, anemia oraz zespół rozpadu guza. Mediana czasu trwania leczenia była porównywalna w grupach leczonych zanubrutynibem (18,7 miesiąca) i ibrutynibem (18,6 miesiąca); odpowiednio 89% i 84% pacjentów osiągnęło minimalną ekspozycję 12 miesięcy.



Zakażenia stanowiły często zgłaszane zdarzenia niepożądane w obu badanych grupach. Zakażenia  $\geq 3$ . Stopnia odnotowywane były z podobną częstością w grupie zanubrutynibu i ibrutynibu, jednak częstość występowania zapalenia płuc była wyższa w grupie pacjentów leczonych ibrutynibem. Duże krwotoki zarejestrowane zostały u 6 pacjentów z grupy zanubrutynibu w porównaniu do 9 pacjentów z grupy ibrutynibu. Pacjenci z grupy ibrutynibu doświadczyli około 10-krotnie większej częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków i około 2-krotnie większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego w odniesieniu do pacjentów przyjmujących zanubrutynib. W ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia migotanie przedsionków odnotowano u 7 pacjentów leczonych ibrutynibem i u 1 pacjenta leczonego zanubrutynibem, po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia migotanie przedsionków odnotowano u 4 pacjentów leczonych ibrutynibem i u żadnego z grupy zanubrutynibu. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nadciśnienie również występowało częściej w grupie z ibrutynibem w porównaniu z zanubrutynibem (6 pacjentów vs. 1 pacjent). Z kolei u pacjentów przyjmujących zanubrutynib zarejestrowano ponad 2-krotnie większą częstość występowania neutropenii jakiegokolwiek stopnia (25% vs. 12%) oraz 3. Stopnia (20% vs. 8%) w odniesieniu do pacjentów przyjmujących ibrutynib. Wyniki przedstawiono w Tab. 58.

**Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania.**

Punkt końcowy	Zanubrutynib	Ibrutynib	p-value*
	zdarzenia/100 pacjentów-miesiący	zdarzenia/100 pacjentów-miesiący	
Zakażenia	7,9	8,3	-
Zakażenia $\geq 3$ . Stopnia	1,1	1,2	-
Zakażenia oportunistyczne	0,1	0,1	-
Zakażenia oportunistyczne $\geq 3$ . Stopnia	0,1	0	-
Krwotoki	4,4	7,0	0,08
Krwotoki $\geq 3$ . Stopnia	0,3	0,5	-
Duże krwawienie	0,3	0,6	-
Duże krwawienie $\geq 3$ . Stopnia	0,3	0,5	-
Nadciśnienie	0,7	1,2	-
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia	0,3	0,8	-
Migotanie/trzepotanie przedsionków	0,1	1,0	0,001
Migotanie/trzepotanie przedsionków $\geq 3$ . Stopnia	0	0,2	0,05
Neutropenia	2,1	0,9	0,009
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia	1,3	0,5	0,03
Małopłytkowość	0,6	0,8	-
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	0,3	0,2	-
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe	0,7	0,7	-
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe $\geq 3$ . Stopnia	0,1	0,1	-
Nowotwory skóry	0,5	0,6	-
Nowotwory skóry $\geq 3$ . Stopnia	0	0	-
Anemia	0,7	0,6	-
Anemia $\geq 3$ . Stopnia	0,3	0,3	-
Zespół rozpadu guza	0	0	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib	Ibrutynib	p-value*
	zdarzenia/100 pacjentów-miesiący	zdarzenia/100 pacjentów-miesiący	
Zespół rozpadu guza $\geq 3$ . Stopnia	0	0	-

\* zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji; wszystkie p-value są dwustronne, bez korekty wielokrotności

#### 4.5.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN.

Odsetek pacjentów wymagających zredukowania dawki przyjmowanego leku wyniósł 14% w grupie leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 23% z grupy ibrutynibu. Czterech (4,0%) pacjentów z grupy zanubrutynibu przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane w porównaniu do dziewięciu (9,2%) pacjentów z grupy ibrutynibu. Różnice w zakresie omawianych punktów końcowych nie były jednak istotne statystycznie.

Trzy zgony przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym i dotyczyły wyłącznie pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM. Dwa zgony u pacjentów leczonych ibrutynibem wynikały z powikłań posocznicy, z kolei 1 pacjent przyjmujący zanubrutynib zmarł z powodu powikłań zatrzymania krążenia po plazmaferazie.

Wyniki przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Aes prowadzące do redukcji dawki	14	101	13,9	23	98	23,5	0,59 (0,32; 1,08) p=0,087	-0,10 (-0,20; 0,01) p=0,080	-
Aes prowadzące do przerwania leczenia	4	101	4,0	9	98	9,2	0,43 (0,14; 1,35) p=0,150	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,136	-
Aes prowadzące do zgonu	1*	101	1,0	2**	98	2,0	0,49 (0,04; 5,26) p=0,552	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,545	-

Aes - zdarzenia niepożądane

\* pacjent zmarł z powodu powikłań zatrzymania krążenia po plazmaferazie

\*\* zgony były wynikiem powikłań posocznicy

#### 4.5.2 Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Dane dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem pochodziły z badania ASPEN (Tam 2022), w ramach którego pacjenci kontynuowali leczenie zanubrutynibem oraz ibrutynibem. W badaniu pozostało 67 (65,5%) pacjentów z

grupy zanubrutynibu oraz 51 (51,5%) pacjentów leczonych ibrutynibem. Dane przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.

#### 4.5.2.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 56,4% pacjentów z grupy przyjmującej zanubrutynib w porównaniu do 50,0% w grupie z ibrutynibem (różnica między analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie).

Wyniki przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Mediana czasu obserwacji: 43 miesiące									
Co najmniej jedno SAE	57	101	56,4	49	98	50,0	1,13 (0,87; 1,47) p=0,365	0,06 (-0,07; 0,20) p=0,362	-

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane

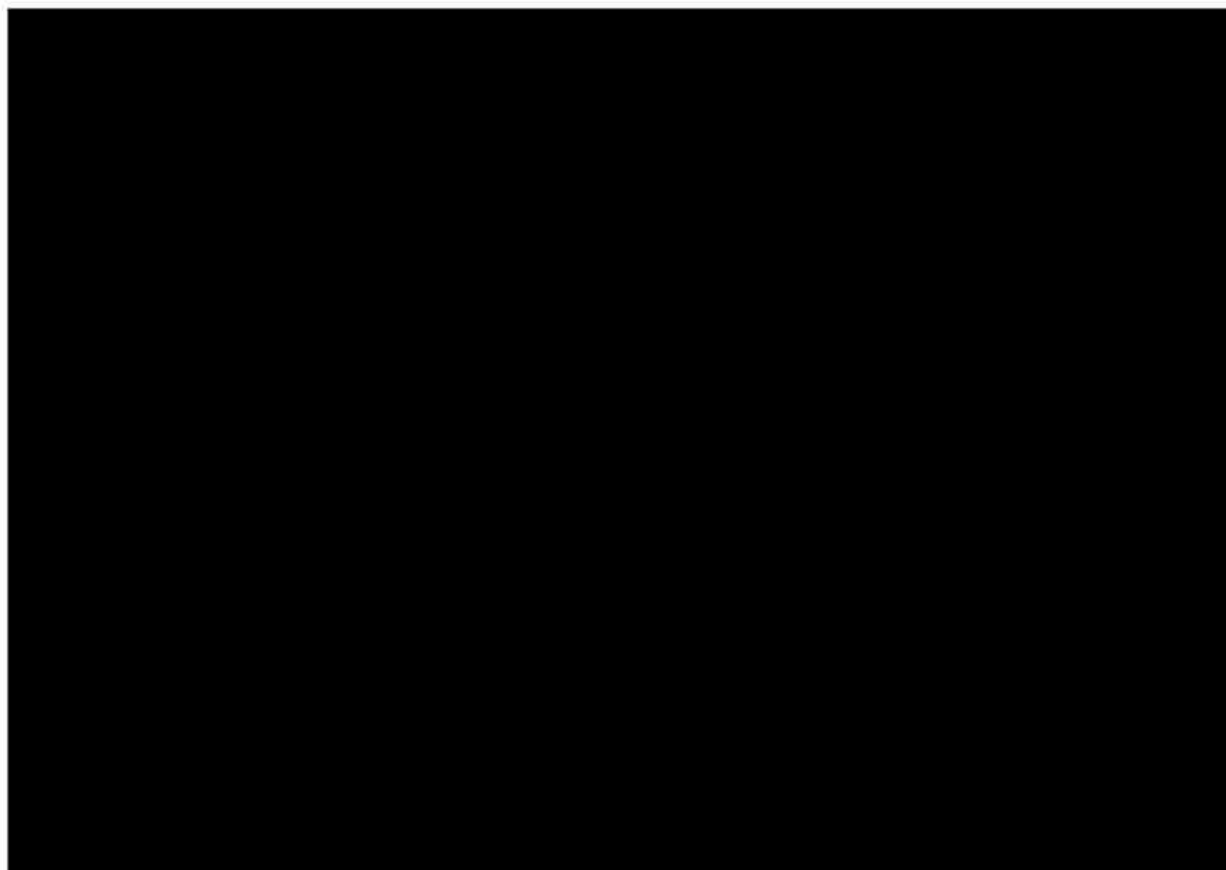
#### 4.5.2.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Długoterminowa (mediana 43 miesięcy obserwacji) analiza zdarzeń wskazała na przewagę zanubrutynibu nad ibrutynibem. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) w ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem należały: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, skurcze mięśni, stłuczenia, bóle stawów i zmęczenie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi u pacjentów przyjmujących ibrutynib były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, skurcze mięśni, bóle stawów, nadciśnienie, obrzęki obwodowe, krwawienie z nosa, migotanie przedsionków oraz kaszel. Istotnie statystycznie rzadziej w grupie z zanubrutynibem odnotowano: skurcze mięśni, migotanie przedsionków, zapalenie płuc, zapalenie płuc  $\geq 3$ . Stopnia oraz omdlenia, w porównaniu do ibrutynibu. Wyniki przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane\*\*.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Mediana czasu obserwacji: 43 miesiące</b>									
Biegunka	23	101	22,8	34*	98	34,7	0,66 (0,42; 1,03) p=0,067	-0,12 (-0,24; 0,01) p=0,061	-
Biegunka ≥3. Stopnia	3	101	3,0	2	98	2,0	1,46 (0,25; 8,52) p=0,677	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,674	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	33	101	32,7	32	98	32,7	1,00 (0,67; 1,49) p=0,998	0,00 (-0,13; 0,13) p=0,998	-
Infekcja górnych dróg oddechowych ≥3. Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Skurcze mięśni	12	101	11,9	28*	98	28,6	0,42 (0,22; 0,77) p=0,005	-0,17 (-0,28; -0,06) p=0,003	5,99 (3,62; 17,41)
Skurcze mięśni ≥3. Stopnia	0	101	0,0	1	98	1,0	0,32 (0,01; 7,85) p=0,488	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,469	-
Stłuczenia	19	101	18,8	27	98	27,6	0,68 (0,41; 1,14) p=0,148	-0,09 (-0,20; 0,03) p=0,142	-
Stłuczenia ≥3. Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Bóle stawów	24	101	23,8	24	98	24,5	0,97 (0,59; 1,59) p=0,905	-0,01 (-0,13; 0,11) p=0,905	-
Bóle stawów ≥3. Stopnia	3	101	3,0	0	98	0,0	6,79 (0,36; 129,85) p=0,203	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,125	-
Nadciśnienie	15	101	14,9	24	98	24,5	0,61 (0,34; 1,09) p=0,092	-0,10 (-0,21; 0,01) p=0,085	-
Nadciśnienie ≥3. Stopnia	10	101	9,9	19*	98	19,4	0,51 (0,25; 1,04) p=0,065	-0,09 (-0,19; 0,00) p=0,057	-
Obrzęki obwodowe	18	101	17,8	21	98	21,4	0,83 (0,47; 1,46) p=0,523	-0,04 (-0,15; 0,07) p=0,522	-
Obrzęki obwodowe ≥3. Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	-	-
Krwawienie z nosa	17	101	16,8	21	98	21,4	0,79 (0,44; 1,40) p=0,411	-0,05 (-0,16; 0,06) p=0,409	-
Krwawienie z nosa ≥3. Stopnia	1	101	1,0	0	98	0,0	2,91 (0,12; 70,63) p=0,511	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,476	-
Migotanie przedsionków	7	101	6,9	21*	98	21,4	0,32 (0,14; 0,73) p=0,006	-0,14 (-0,24; -0,05) p=0,003	6,90 (4,16; 20,07)
Migotanie przedsionków ≥3. Stopnia	2	101	2,0	6	98	6,1	0,32 (0,07; 1,56) p=0,160	-0,04 (-0,10; 0,01) p=0,138	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kaszel	19	101	18,8	20	98	20,4	0,92 (0,52; 1,62) p=0,777	-0,02 (-0,13; 0,09) p=0,777	-
Kaszel ≥3. Stopnia	0	101	0,0	0	98	0,0	-	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000	-
Zmęczenie	26	101	25,7	19	98	19,4	1,33 (0,79; 2,24) p=0,287	0,06 (-0,05; 0,18) p=0,282	-
Zmęczenie ≥3. Stopnia	1	101	1,0	1	98	1,0	0,97 (0,06; 15,30) p=0,983	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,983	-
Zapalenie płuc	5	101	5,0	18	98	18,4*	0,27 (0,10; 0,70) p=0,007	-0,13 (-0,22; -0,05) p=0,003	7,45 (4,51; 21,46)
Zapalenie płuc ≥3. Stopnia	1	101	1,0	10	98	10,2*	0,10 (0,01; 0,74) p=0,025	-0,09 (-0,16; -0,03) p=0,004	10,85 (6,45; 34,28)
Omdlenie	5	101	5,0	18	98	18,4*	0,27 (0,10; 0,70) p=0,007	-0,13 (-0,22; -0,05) p=0,003	7,45 (4,51; 21,46)
Omdlenie ≥3. Stopnia	5	101	5,0	6	98	6,1	0,81 (0,26; 2,56) p=0,718	-0,01 (-0,08; 0,05) p=0,718	-



\* uwzględnione w przypadku, gdy ich częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła  $\geq 10\%$  (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub  $\geq 3$ . Stopnia oraz  $\geq 5\%$  w obu ramionach badania

\*\* uwzględnione w przypadku, gdy ich częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła  $\geq 20\%$  (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub  $\geq 3$ . Stopnia oraz  $\geq 5\%$  w obu ramionach badania

#### 4.5.2.3 Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania

Długoterminowa (mediana 43 miesięcy obserwacji [redacted]) analiza zdarzeń niepożądanych zaplanowanych do monitorowania wskazała na przewagę zanubrutynibu nad ibrutynibem. Częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków dowolnego stopnia i nadciśnienia  $\geq 3$  stopnia były istotnie statystycznie niższe w ramieniu zanubrutynibu. Neutropenia wystąpiła stosunkowo wcześnie, jednak częstość występowania zmniejszała się z czasem u pacjentów otrzymujących zanubrutynib. Częstość występowania infekcji również zmniejszała się z czasem i w większym stopniu w ramieniu zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem. Wyniki przedstawiono w Tab. 62.

Tab. 62. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Mediana czasu obserwacji: 43 miesiące									
Zakażenia	80	101	79,2	78	98	79,6	1,00 (0,86; 1,15) p=0,947	0,00 (-0,12; 0,11) p=0,947	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zakażenia $\geq 3$ . Stopnia	22	101	21,8	27*	98	27,6	0,79 (0,48; 1,29) p=0,347	-0,06 (-0,18; 0,06) p=0,344	-
Krwotoki	56	101	55,4	61	98	62,2	0,89 (0,71; 1,12) p=0,331	-0,07 (-0,20; 0,07) p=0,329	-
Krwotoki $\geq 3$ . Stopnia	9	101	8,9	10	98	10,2	0,87 (0,37; 2,06) p=0,757	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,756	-
Biegunka	23	101	22,8	34*	98	34,7	0,66 (0,42; 1,03) p=0,067	-0,12 (-0,24; 0,01) p=0,061	-
Biegunka $\geq 3$ . Stopnia	3	101	3,0	2	98	2,0	1,46 (0,25; 8,52) p=0,677	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,674	-
Nadciśnienie	15	101	14,9	25*	98	25,5	0,58 (0,33; 1,04) p=0,066	-0,11 (-0,22; 0,00) p=0,059	-
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia	10	101	9,9	20*	98	20,4	0,49 (0,24; 0,98) p=0,045	-0,11 (-0,20; -0,01) p=0,037	9,52 (4,91; 159,31)
Migotanie/trzepotanie przedsionków	8	101	7,9	23*	98	23,5	0,34 (0,16; 0,72) p=0,005	-0,16 (-0,25; -0,06) p=0,002	6,43 (3,93; 17,73)
Migotanie/trzepotanie przedsionków $\geq 3$ . Stopnia	2	101	2,0	8*	98	8,2	0,24 (0,05; 1,11) p=0,069	-0,06 (-0,12; 0,00) p=0,046	-
Anemia	18	101	17,8	22	98	22,4	0,79 (0,45; 1,39) p=0,417	-0,05 (-0,16; 0,07) p=0,415	-
Anemia $\geq 3$ . Stopnia	12*	101	11,9	6	98	6,1	1,94 (0,76; 4,97) p=0,167	0,06 (-0,02; 0,14) p=0,153	-
Neutropenia	35*	101	34,7	20	98	20,4	1,70 (1,06; 2,73) p=0,029	0,14 (0,02; 0,26) p=0,023	7,02 NNT (3,78; 49,85) NNT
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia	24*	101	23,8	10	98	10,2	2,33 (1,18; 4,61) p=0,015	0,14 (0,03; 0,24) p=0,009	7,38 NNT (4,20; 30,12) NNT
Małopłytkowość	17	101	16,8	17	98	17,3	0,97 (0,53; 1,79) p=0,923	-0,01 (-0,11; 0,10) p=0,923	-
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	11	101	10,9	6	98	6,1	1,78 (0,68; 4,62) p=0,237	0,05 (-0,03; 0,12) p=0,225	-
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe	17	101	16,8	17	98	17,3	0,97 (0,53; 1,79) p=0,923	-0,01 (-0,11; 0,10) p=0,923	-
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe $\geq 3$ . Stopnia	6	101	5,9	3	98	3,1	1,94 (0,50; 7,54) p=0,339	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,325	-
Nowotwory nieskórne	6	101	5,9	6	98	6,1	0,97 (0,32; 2,91) p=0,957	0,00 (-0,07; 0,06) p=0,957	-

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nowotwory nie-skinne $\geq 3$ . Stopnia	4	101	4,0	3	98	3,1	1,29 (0,30; 5,63) p=0,731	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,730	-

\* wskazuje częstość zdarzeń niepożądanych z  $\geq 10\%$  (wszystkie stopnie) lub  $\geq 5\%$  (stopień  $\geq 3$ ) różnicy między ramionami

#### 4.5.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji odsetek pacjentów wymagających zredukowania dawki przyjmowanego leku wyniósł 15,8% w grupie leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 26,5% z grupy ibrutynibu. Dziewięciu (8,9%) pacjentów z grupy zanubrutynibu przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane w porównaniu do dwudziestu (20,4%) pacjentów z grupy ibrutynibu. Różnica na korzyść zanubrutynibu w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotna statystycznie.



Łącznie odnotowano osiem zgonów, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony u pacjentów leczonych ibrutynibem wynikały z ostrej niewydolności serca, zapalenia płuc i posocznicy (n=2) (przyczyna jednego zgonu została niewyjaśniona). Z kolei 3 pacjentów przyjmujących zanubrutynib zmarło z powodu odpowiednio: kardiomegalii (zatrzymanie akcji serca po plazmaferazie), przerzutowego czerniaka złośliwego oraz krwika podtwardówkowego (po upadku).

Wyniki przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63. Porównanie długoterminowych wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Zanubrutynib			Ibrutynib			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Mediana czasu obserwacji: 43 miesiące									
Aes prowadzące do redukcji dawki	16	101	15,8	26	98	26,5	0,60 (0,34; 1,04) p=0,070	-0,11 (-0,22; 0,01) p=0,063	-
Aes prowadzące do przerwania leczenia	9	101	8,9	20	98	20,4	0,44 (0,21; 0,91) p=0,027	-0,11 (-0,21; -0,02) p=0,020	8,70 (4,71; 56,38)
Aes prowadzące do zgonu	3*	101	3,0	5**	98	5,1	0,58 (0,14; 2,37) p=0,450	-0,02 (-0,08; 0,03) p=0,445	-

Aes - zdarzenia niepożądane

\* pacjenci zmarli z powodu: kardiomegalii (zatrzymanie akcji serca po plazmaferazie), przerzutowego czerniaka złośliwego oraz krwika podtwardówkowego (po upadku)

\*\* zgony były wynikiem ostrej niewydolności serca, zapalenia płuc i posocznicy (n=2) (przyczyna jednego zgonu został niewyjaśniona)

### 4.5.3 Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa)

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem bednamustyna-rytuksymab (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Do analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011).

Brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) wynikało przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatora. Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatora, obejmującą między innymi różne okresy obserwacji, nie wykonano meta-analazy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat BR (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesięcy, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018). Szczegółowy opis ograniczeń badań dla schematu BR przedstawiono w podrozdziale 5.2.

#### 4.5.3.1 Analiza bezpieczeństwa schematu BR

W poniższym rozdziale opisano wyniki bezpieczeństwa schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) na podstawie 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych - dwóch badań jednoramiennych: Tedeschi 2015, Treon 2011 (pacjenci z R/R WM) oraz retrospektywnego badania Paludo 2018 (pacjenci z R/R WM i TN, leczeni zarówno schematem BR, jak i DRC).

Wszyscy chorzy przyjmowali schemat BR, z wyjątkiem 6 (10% wszystkich z grupy BR) pacjentów z badania Paludo 2018, którzy otrzymywali jednocześnie schemat BR i DRC. W badaniach pacjenci mogli przyjąć maksymalną dawkę bendamustyny wynoszącą 90 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* podawaną w skojarzeniu z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*). W badaniu Tedeschi 2015, około 63% pacjentów (45 z 71 chorych) otrzymało najwyższą dawkę bendamustyny. W badaniu Treon 2011, u 6 pacjentów (20%) ciężka nietolerancja rytuksymabu uniemożliwiła jego ponowne podanie. W każdym z włączonych badań, schemat terapii BR powtarzano co 4 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli.

Odnotowane rozbieżności pomiędzy badaniami dotyczyły okresów raportowania punktów końcowych. Mediana obserwacji w badaniach wynosiła od 7,5 miesiąca (Treon 2011), przez 19 (Tedeschi 2015) do 32 miesięcy (Paludo 2018). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie pacjentów z WM, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną metodę leczenia. Wyjątek stanowiło badanie Paludo 2018, w którym przedstawiono wyniki dla całej kohorty leczonej schematem BR, w tym pacjentów TN, jednak chorzy z R/R WM stanowili znaczną większość tj. 72% populacji.

##### 4.5.3.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W każdym z badań włączonych do opracowania analizowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia schematem BR.

Do AE występujących u >15% pacjentów należały: neutropenia, małopłytkowość (Paludo 2018), nudności (Treon 2011) oraz gorączka (Tedeschi 2015). Spośród powyższych do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach należały neutropenia (38,3%) oraz małopłytkowość (26,7%).

Odnotowane w badaniach zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . Stopnia stanowiły neutropenię, nudności/wymioty, małopłytkowość oraz zapalenie płuc. W żadnym z badań nie odnotowano wystąpienia gorączki ani bólu głowy  $\geq 3$ . Stopnia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu BR przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 64).

Tab. 64. Bezpieczeństwo schematu bendamustyna-rytuksymab: zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat BR		
			n	N	%
<b>Niehematologiczne Aes</b>					
Biegunka	Treon 2011	7,5	2	30	6,7
Infekcja górnych dróg oddechowych	Tedeschi 2015	19	1	71	1,4
	Treon 2011	7,5	4	30	13,3
Wysypka	Tedeschi 2015*	19	2	71	2,8
	Treon 2011**	7,5	2	30	6,7
Nudności	Treon 2011	7,5	5	30	16,7
	Tedeschi 2015***	19	6	71	8,5
	Paludo 2018***	32	5	60	8,3
Nudności/wymioty $\geq 3$ . Stopnia	Paludo 2018	32	1	60	1,7
Gorączka	Tedeschi 2015	19	11	71	15,5
	Paludo 2018^	32	3	60	5,5
Gorączka $\geq 3$ . Stopnia	Paludo 2018^	32	0	60	0,0
Zapalenie płuc $\geq 3$ . Stopnia	Tedeschi 2015	19	4	71	5,6
Ból głowy	Paludo 2018	32	1	60	1,7
Ból głowy $\geq 3$ . Stopnia	Paludo 2018	32	0	60	0,0
<b>Hematologiczne Aes</b>					
Neutropenia	Paludo 2018	32	23	60	38,3
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia	Tedeschi 2015	19	25	71	35,2
	Paludo 2018	32	7	60	11,7
Małopłytkowość	Paludo 2018	32	16	60	26,7
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	Paludo 2018	32	1	60	1,7

AE - zdarzenia niepożądane, BR - bendamustyna-rytuksymab

\* wysypka skórna związana z bendamustyną, odnotowana w ramach toksyczności stopnia 1-2

\*\* nadwrażliwość na bendamustynę manifestująca się wysypką i gorączką

\*\*\* nudności/wymioty

^ gorączka/dreszcze

#### 4.5.3.1.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach wymieniano AE, które prowadziły do redukcji dawki, przerwania leczenia, a także zgonu.

Największy odsetek pacjentów, którzy w wyniku działań niepożądanych przerwali leczenie został odnotowany w badaniu Treon 2011 i wynosił 36,7% chorych. W pozostałych badaniach odsetki te były zbliżone - 14,1% w badaniu Tedeschi 2015 oraz 12,5% w badaniu Paludo 2018.

Dwa lata po zakończeniu terapii, wśród pacjentów leczonych schematem BR, odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1,4%), który był spowodowany infekcją.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu BR przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 65).

**Tab. 65. Bezpieczeństwo schematu bendamustyna-rytuksymab: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.**

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat BR		
			n	N	%
Aes prowadzące do redukcji dawki i/lub przerwania leczenia	Treon 2011*	7,5	11	30	36,7
	Tedeschi 2015	19	10	71	14,1
	Paludo 2018**	32	1	8	12,5
Aes prowadzące do zgonu	Tedeschi 2015	19 <sup>^</sup>	1	71	1,4

AE - zdarzenia niepożądane, BR - bendamustyna-rytuksymab

\* uwzględniono łącznie Aes prowadzące do zmniejszenia dawki i/lub skrócenia planowanej terapii

\*\* przerwanie terapii z powodu związanej z nią toksyczności - spośród 14 pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle leczenia, dane dotyczące powodu przerwania leczenia były możliwe do ustalenia dla 8 pacjentów

<sup>^</sup> zgon, który wystąpił z powodu infekcji raportowano 2 lata po zakończeniu leczenia

#### 4.5.3.2 Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR

W Tab. 66 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. zanubrutynibu oraz bezpieczeństwa komparatora tj. schematu bendamustyna i rytuksymab (BR), stosowanych w leczeniu nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011, dotyczących bezpieczeństwa schematu BR.

Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib (mediana okresu obserwacji 19,4 i 30,3 miesiące, odpowiednio w kohorcie 1 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) oraz schemat (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesiące, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) u pacjentów z R/R WM lub TN z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii wskazało na większe bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu w zakresie hematologicznych zdarzeń niepożądanych:

- małopłytkowości - 9,9% w grupie ZAN vs. 26,7% w grupie BR,
- neutropenii  $\geq 3$ . Stopnia, dla której odsetek w grupie leczonych ZAN wyniósł 15,6% i 18,8% vs. od 11,7% do 35,2% w grupie BR,
- neutropenii - 18,2% i 28,7% w grupie ZAN vs. 38,3% w grupie BR,
- zapalenia płuc  $\geq 3$ . Stopnia - 1,0% i 3,9% w grupie ZAN vs. 5,6% w grupie BR.

Podobne częstości występowania niehematologicznych oraz hematologicznych AE, zarówno podczas stosowania zanubrutynibu, jak i schematu BR odnotowano w zakresie:

- nudności - 14,3% i 14,9% w grupie ZAN vs. 16,7% w grupie BR,
- gorączki - 12,9% w grupie ZAN vs. od 5,5% do 15,5% w grupie BR,

- gorączki  $\geq 3$ . Stopnia - 2,0% w grupie ZAN vs. 0,0% w grupie BR,
- bólu głowy  $\geq 3$ . Stopnia - 1,0% i 2,6% w grupie ZAN vs. 0,0% w grupie BR,
- małopłytkowości  $\geq 3$ . Stopnia - 5,9% w grupie ZAN vs. 1,7% w grupie BR,
- Aes prowadzące do zgonu - 1,0% i 6,5% w grupie ZAN vs. 1,4% w grupie BR.

Wyższe częstotliwości występowania AE w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie niehematologicznych AE:

- biegunki - 19,5% -i 20,8% w grupie ZAN vs. 6,7% w grupie BR,
- infekcji górnych dróg oddechowych - 23,8% i 51,9% w grupie ZAN vs. od 1,4% do 13,3% w grupie BR,
- wysypki - 12,9% i 16,9% w grupie ZAN vs. 2,8% i 6,7% w grupie BR,
- bólu głowy - 14,9% i 18,2% w grupie ZAN vs 1,7% w grupie BR.

Porównanie jakościowe wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR w populacji pacjentów z WM ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 66. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Zdarzenia niepożądane ogółem									Hematologiczne Aes				Inne Aes prowadzące do zgonu
			Biegunka	Infekcja górnych dróg oddechowych	Wysypka	Nudności	Gorączka		Zapalenie płuc ≥3. Stopnia	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		
							dowolnego stopnia	≥3. Stopnia		dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	20,8% (21/101)	23,8% (24/101)	12,9% (13/101)	14,9% (15/101)	12,9% (13/101)	2,0% (2/101)	1,0% (1/101)	14,9% (15/101)	1,0% (1/100)	28,7% (29/101)	18,8% (19/101)	9,9% (10/101)	5,9% (6/101)	1,0% (1/101)
	BGB-3111 AU-003	30,3	19,5% (15/77)	51,9% (40/77)	16,9% (13/77)	14,3% (11/77)	b.d.	b.d.	3,9% (3/77)	18,2% (14/77)	2,6% (2/77)	18,2% (14/77)	15,6% (12/77)	b.d.	b.d.	6,5% (5/77)
BR	Paludo 2018	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,5% (3/60)	0,0% (0/60)	b.d.	1,7% (1/60)	0,0% (0/60)	38,3% (23/60)	11,7% (7/60)	26,7% (16/60)	1,7% (1/60)	b.d.
	Tedeschi 2015	19	b.d.	1,4% (1/71)	2,8% (2/71)	b.d.	b.d.	b.d.	5,6% (4/71)	b.d.	b.d.	b.d.	35,2% (25/71)	b.d.	b.d.	1,4% (1/71)‡
	Treon 2011*	7,5	6,7% (2/30)	13,3% (4/30)	6,7% (2/30)	16,7% (5/30)	15,5% (11/71)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

AE - zdarzenie niepożądane, b.d. - brak danych, BR - bendamustyna-rytuksymab

† w badaniu BGB-3111 AU-003 dane dotyczą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u 77 pacjentów z WM leczonych zanubrutynibem, którzy zostali włączeni do badania; wymienione zdarzenia niepożądane wystąpiły u >10% pacjentów lub, w przypadku zdarzeń ≥3. Stopnia, u >2% pacjentów, w dniu lub przed datą odcięcia danych 31 sierpnia 2019 r.;

‡ zgon, który wystąpił z powodu infekcji raportowano 2 lata po zakończeniu leczenia

#### 4.5.4 Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem DRC (synteza jakościowa)

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Do analizy bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu włączono 2 badania - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz retrospektywne badanie obserwacyjne (Paludo 2017).

Brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) wynikało przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatora. Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatora, obejmującą między innymi różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat DRC (mediana okresu obserwacji 23,4 i 51 miesięcy, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017). Szczegółowy opis ograniczeń badań dla schematu DRC przedstawiono w podrozdziale 5.2.

##### 4.5.4.1 Analiza bezpieczeństwa schematu DRC

W poniższym rozdziale opisano wyniki bezpieczeństwa schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) na podstawie 2 badań - jednoramiennego badania klinicznego Dimopoulos 2007 (pacjenci TN) oraz jednoramiennego, retrospektywnego badania obserwacyjnego Paludo 2017 (pacjenci z R/R WM i TN). We włączonym do opracowania badaniu Paludo 2018, populacja pacjentów leczonych schematem DRC była tożsama z populacją uwzględnioną w badaniu Paludo 2017. W związku z tym w niniejszym opracowaniu, populacja pacjentów leczonych schematem DRC zostanie przedstawiona w oparciu o dane pochodzące z badania Paludo 2017, a w przypadku konieczności, brakujące informacje zostaną uzupełnione na podstawie badania Paludo 2018.

We wszystkich włączonych do opracowania badaniach, pacjenci przyjmowali terapię z wykorzystaniem deksametazonu (20 mg *i.v.*), rytuksymabu (375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*) oraz cyklofosfamidu (100 mg/m<sup>2</sup> doustnie). W każdym z badań schemat terapii DRC powtarzano co 3 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli. Wyjątek stanowiło 6 (6% wszystkich z grupy DRC) pacjentów z badania Paludo 2017, którzy przyjmowali jednocześnie schemat DRC i BR.

Odnotowane rozbieżności pomiędzy badaniami dotyczyły okresów raportowania punktów końcowych. Mediana obserwacji w badaniach wynosiła 23,4 miesiące w badaniu Dimopoulos 2007 i 51 miesięcy w badaniu Paludo 2017.

Analizę bezpieczeństwa wykonano z uwzględnieniem pacjentów z WM z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii oraz w populacji wcześniej nieleczonej. W badaniu Paludo 2017 przedstawiono wyniki dla całej kohorty leczonej schematem DRC, odsetki pacjentów z R/R WM i TN były jednakowe i stanowiły po 50% wszystkich chorych włączonych do badania. Mimo iż w badaniu Dimopoulos 2007 przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni, zdecydowano się uwzględnić to badanie ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC

(jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to jedyne badanie przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej.

#### 4.5.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W każdym z badań włączonych do opracowania analizowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia schematem DRC.

Do zdarzeń niepożądanych występujących u >15% pacjentów należały: neutropenia, małopłytkowość (Paludo 2017), ból głowy, nudności oraz gorączka (Dimopoulos 2007). Spośród powyższych do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały nudności (37,5%; Dimopoulos 2007) i neutropenia (39,0%; Paludo 2017).

Odnotowane w badaniach zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . Stopnia stanowiły ból głowy, neutropenię oraz małopłytkowość. W żadnym z badań nie odnotowano wystąpienia nudności ani gorączki  $\geq 3$ . Stopnia (Tab. 67).

Tab. 67. Bezpieczeństwo schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosamid: zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat DRC		
			n	N	%
<b>Niehematologiczne Aes</b>					
Infekcja górnych dróg oddechowych	Dimopoulos 2007	23,4	10	72	13,9
Nudności/wymioty*	Dimopoulos 2007	23,4	27	72	37,5
	Paludo 2017	51	7	100	7,0
Nudności/wymioty $\geq 3$ . Stopnia*	Dimopoulos 2007	23,4	0	72	0,0
	Paludo 2017	51	0	100	0,0
Gorączka/dreszcze**	Dimopoulos 2007	23,4	12	71	16,7
	Paludo 2017	51	3	100	3,0
Gorączka/dreszcze $\geq 3$ . Stopnia**	Dimopoulos 2007	23,4	0	72	0,0
	Paludo 2017	51	0	100	0,0
Ból głowy	Dimopoulos 2007	23,4	14	72	19,4
	Paludo 2017	51	4	100	4,0
Ból głowy $\geq 3$ . Stopnia	Dimopoulos 2007	23,4	1	72	1,4
	Paludo 2017	51	0	100	0,0
<b>Hematologiczne Aes</b>					
Neutropenia	Dimopoulos 2007	23,4	24	72	33,3
	Paludo 2017	51	39	100	39,0
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia	Dimopoulos 2007	23,4	6	72	8,3
	Paludo 2017	51	20	100	20,0
Małopłytkowość	Dimopoulos 2007	23,4	5	72	6,9
	Paludo 2017	51	20	100	20,0
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	Dimopoulos 2007	23,4	0	72	0,0
	Paludo 2017	51	7	100	7,0

AE - zdarzenia niepożądane, DRC - deksametazon, rytuksymab, cyklofosamid



#### 4.5.4.1.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

Wśród zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach wymieniano AE, które prowadziły do przerwania leczenia, a także zgonu.

Odsetek pacjentów, którzy w wyniku działań niepożądanych przerwali leczenie był zbliżony i wynosił 1% odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 i Paludo 2017.

W badaniu Dimopoulos 2007, jeden pacjent zmarł w wyniku zdarzeń niepożądanych - śródmiąższowego zapalenia płuc z gorączką.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania schematu DRC przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 68).

Tab. 68. Bezpieczeństwo schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Schemat DRC		
			n	N	%
Aes prowadzące do przerwania leczenia	Dimopoulos 2007	23,4	1	72	1,4
	Paludo 2017	51	1	100	1,0
Aes prowadzące do zgonu	Dimopoulos 2007	23,4	1	72	1,4

AE - zdarzenia niepożądane, DRC - deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid

#### 4.5.4.2 Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC

W Tab. 67 dokonano porównania jakościowego wyników dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj. zanubrutynibu oraz bezpieczeństwa komparatora tj. schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC), stosowanych w leczeniu nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma oraz u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. Zestawienie wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 2 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Paludo 2017, Dimopoulos 2007, dotyczących bezpieczeństwa schematu DRC.

Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib (mediana okresu obserwacji 19,4 i 30,3 miesiące, odpowiednio w kohorcie 1 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) oraz schemat DRC (mediana okresu obserwacji od 23,4 do 51 miesiące, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017).

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC) u pacjentów z R/R WM lub TN z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii wskazało na większe bezpieczeństwo stosowania zanubrutynibu w zakresie hematologicznych zdarzeń niepożądanych:

- neutropenii - 18,2% i 28,7% w grupie ZAN vs. 33,3% i 39,0% w grupie DRC,

- małopłytkowości - 9,9% w grupie ZAN vs. 6,9% i 20,0% w grupie DRC.

Podobne częstości występowania niehematologicznych oraz hematologicznych AE, zarówno podczas stosowania zanubrutynibu, jak i schematu DRC odnotowano w zakresie:

- bólu głowy - 14,9% i 18,2% w grupie ZAN vs. 4,0% i 19,4% w grupie DRC,
- bólu głowy  $\geq 3$ . Stopnia - 1,0% -i 2,6% w grupie ZAN vs. 0 i 1,4% w grupie DRC,
- neutropenii  $\geq 3$ . Stopnia - 15,6% i 18,8% w grupie ZAN vs. 8,3% i 20,0% w grupie DRC,
- małopłytkowości  $\geq 3$ . Stopnia - 5,9% w grupie ZAN vs. 0,0%- 7,0% w grupie DRC,
- Aes prowadzących do zgonu - 1,0% i 6,5% w grupie ZAN vs. 1,4% w grupie DRC.

Wyższe częstości występowania AE w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu DRC zarejestrowano w zakresie niehematologicznych AE:

- infekcji górnych dróg oddechowych - 23,8% i 51,9% w grupie ZAN vs. 13,9% w grupie DRC,
- Aes prowadzących do przerwania leczenia - 4,0% i 13,2% w grupie ZAN vs. 1,0% i 1,4% w grupie DRC.

Porównanie jakościowe wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC w populacji pacjentów z WM ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

Tab. 69. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Zdarzenia niepożądane ogółem			Hematologiczne Aes				Inne	
			Infekcja górnych dróg oddechowych	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		Aes prowadzące do przerwania leczenia	Aes prowadzące do zgonu
				dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia		
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	23,8% (24/101)	14,9% (15/101)	1,0% (1/100)	28,7% (29/101)	18,8% (19/101)	9,9% (10/101)	5,9% (6/101)	4,0% (4/101)	1,0% (1/101)
	BGB-3111 AU-003	30,3	51,9% (40/77)	18,2% (14/77)	2,6% (2/77)	18,2% (14/77)	15,6% (12/77)	b.d.	b.d.	13,2% (7/53)	6,5% (5/77)
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	13,9% (10/72)	19,4% (14/72)	1,4% (1/72)	33,3% (24/72)	8,3% (6/72)	6,9% (5/72)	0,0% (0/72)	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)
	Paludo 2017	51	b.d.	4,0% (4/100)	0,0% (0/100)	39,0% (39/100)	20,0% (20/100)	20,0% (20/100)	7,0% (7/100)	1,0% (1/100)	b.d.

AE - zdarzenie niepożądane, b.d. - brak danych, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid

\* w badaniu ASPEN, punkty końcowe uwzględnione zostały w przypadku, gdy ich częstość występowania w co najmniej jednej grupie badanej wyniosła ≥10% (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) lub ≥3. Stopnia oraz ≥5% w obu ramionach badania

## 4.5.5 Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa zanubrutynibu dla kohorty 2 randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN, którą stanowili pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 (Dimopoulos 2020). Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Mediana czasu obserwacji w analizowanej grupie chorych wynosiła 17,9 miesiąca.

### 4.5.5.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych było parametrem bezpieczeństwa ocenianym wśród pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN.

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 39,3% pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> leczonych zanubrutynibem. Odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie zapalenia płuc, zakażenia dróg oddechowych i zapalenia tkanki łącznej był zbliżony i wynosił odpowiednio 10,7%, 7,1% i 7,1% (Tab. 70).

Tab. 70. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej jedno SAE	17,9	11	28	39,3
Zapalenie płuc		3	28	10,7
Zakażenie dróg oddechowych		2	28	7,1
Zapalenie tkanki łącznej		2	28	7,1

SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane

### 4.5.5.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) było parametrem bezpieczeństwa ocenianym wśród pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 85,7% chorych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) należały: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenia oraz gorączka. Skurcze mięśni, obrzęki obwodowe, kaszel, wysypka, ból stawów, zmęczenie, zapalenie płuc, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, ból stawów, rak podstawnokomórkowy, zakażenie dróg oddechowych, świąd, półpasiec, zmniejszenie apetytu, rany skóry, zaparcia oraz ból pleców były zgłaszane u >10% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . Stopnia odnotowano u 64,3% pacjentów. Do działań niepożądanych  $\geq 3$ . Stopnia, zgłaszanych u co najmniej 5% pacjentów należały: neutropenia, małopłytkowość, anemia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, a także zakażenie dróg oddechowych, zapalenie płuc i hiponatremia (odpowiednio po 7%).

U żadnego z pacjentów nie odnotowano wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, stłuczenia, skurczy mięśni, obrzęku obwodowego, kaszlu, bóli stawów, zmęczenia, gorączki,

bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, zaparc, bólu pleców, świądu, bólu stawów, raka podstawnokomórkowego, półpaśca, zmniejszenia apetytu oraz ran skóry  $\geq 3$ . Stopnia.

Tab. 71. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej 1 AE	17,9	24	28	85,7
Aes $\geq 3$ . Stopnia		18	28	64,3
<b>Niehematologiczne Aes</b>				
Biegunka	17,9	8	28	28,6
Biegunka $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
Infekcja górnych dróg oddechowych		6	28	21,4
Infekcja górnych dróg oddechowych $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Stłuczenia		6	28	21,4
Stłuczenia $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Skurcze mięśni		4	28	14,3
Skurcze mięśni $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Obrzęki obwodowe		4	28	14,3
Obrzęki obwodowe $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Kaszel		5	28	17,9
Kaszel $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Wysypka		3	28	10,7
Wysypka $\geq 3$ . Stopnia		1	28	3,6
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia		3	28	10,7
Bóle stawów		3	28	10,7
Bóle stawów $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zmęczenie		4	28	14,3
Zmęczenie $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Migotanie/trzepotanie przedsionków		1	28	3,6
Gorączka		6	28	21,4
Gorączka $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zapalenie płuc		4	28	14,3
Zapalenie płuc $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
Ból głowy		3	28	10,7
Ból głowy $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zakażenie dróg moczowych		4	28	14,3
Zakażenie dróg moczowych $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zaparcia		4	28	14,3
Zaparcia $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Ból pleców		4	28	14,3
Ból pleców $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zakażenie dróg oddechowych	5	28	17,9	
Zakażenie dróg oddechowych $\geq 3$ . Stopnia	2	28	7,1	

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Świąd		4	28	14,3
Świąd $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Ból stawów		3	28	10,7
Ból stawów $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Rak podstawnokomórkowy		3	28	10,7
Rak podstawnokomórkowy $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Półpasiec		3	28	10,7
Półpasiec $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Zmniejszony apetyt		4	28	14,3
Zmniejszony apetyt $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Rana skóry		3	28	10,7
Rana skóry $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Hiponatremia		2	28	7,1
Hiponatremia $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
<b>Hematologiczne Aes</b>				
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia		3	28	10,7
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia	17,9	2	28	7,1
Anemia $\geq 3$ . Stopnia		3	28	10,7

AE - zdarzenie niepożądane

\* dane dotyczą zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni związanych z leczeniem, zgłaszanych u 10% pacjentów lub 5% pacjentów w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq 3$ .

#### 4.5.5.3 Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania

Zaplanowanymi do monitorowania zdarzeniami niepożądanymi w badaniu klinicznym ASPEN, wśród pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> były: zakażenia, krwotoki oraz krwawienia, nadciśnienie, migotanie przedsionków, neutropenia, małopłytkowość, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, nowotwory skóry oraz anemia.

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 82,1% pacjentów. Zakażenia stanowiły najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, a wystąpienie co najmniej jednego zakażenia raportowano u 75% chorych. Głównie były to zakażenia błony śluzowej dróg oddechowych i moczowych, które u 3 z 5 i 4 z 4 pacjentów miały stopień 1. Lub 2. U ośmiu (28,6%) pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zakażenie stopnia  $\geq 3$ ., przy czym najczęstsze były: zapalenie płuc i zakażenie dróg oddechowych odnotowane odpowiednio u dwóch pacjentów. Żaden z chorych nie zgłosił zakażenia oportunistycznego. U 11 pacjentów (39,3%) raportowano wystąpienie co najmniej jednego krwotoku. Wśród pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowano wystąpienie anemii oraz neutropenii. Częstość występowania nadciśnienia, trombocytopenii oraz dużych krwotoków była zbliżona i wynosiła około 10%.

Tab. 72. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej jedno AE	17,9	23	28	82,1
Co najmniej jedno AE $\geq 3$ . Stopnia		8	28	28,6
Zakażenia		21	28	75,0
Zakażenia $\geq 3$ . Stopnia		8	28	28,6
Zakażenia oportunistyczne		0	28	0,0
Krwotoki		11	28	39,3
Krwotoki $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
Duże krwawienie		2	28	7,1
Duże krwawienie $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
Nadciśnienie		3	28	10,7
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia		3	28	10,7
Migotanie przedsionków		1	28	3,6
Neutropenia*		5	28	17,9
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia*		3	28	10,7
Małopłytkowość		3	28	10,7
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia		2	28	7,1
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe		4	28	14,3
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Nowotwory skóry		4	28	14,3
Nowotwory skóry $\geq 3$ . Stopnia		0	28	0,0
Anemia		6	28	21,4
Anemia $\geq 3$ . Stopnia		3	28	10,7

\* obejmuje preferowany termin MedDRA „obniżona liczba neutrofilów”

#### 4.5.5.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym wśród pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN.

Dwóch (7,1%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki: jeden z powodu biegunki stopnia 1., drugi pacjent w związku z wystąpieniem zapalenia płuc stopnia 3. (w dniu 105.; chory wymagał drugiego zmniejszenia dawki z powodu zapalenia płuc stopnia 2., które wystąpiło w 316. Dniu badania).

Odsetek pacjentów, u których wymagane było przerwanie leczenia wynosił 7,1%. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu krwaka/krwotoku podtwardówkowego i 1 pacjent z powodu biegunki stopnia 3. Raportowane zdarzenia niepożądane w obu przypadkach uznano za związane z leczeniem.

W trakcie trwania badania, u jednej pacjentki, 87-letniej kobiety z nadciśnieniem tętniczym, kriglobulinemią i zapaleniem naczyń w wywiadzie, 31 dni po podaniu ostatniej dawki zanubrutynibu rozwinęła się niewydolność serca, a około 1 miesiąc później kobieta zmarła z

powodu powstałych powikłań. Zgon został uznany za niezwiązany z przyjmowanym zanubrutynibem (Tab. 73).

Tab. 73. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Aes prowadzące do redukcji dawki	17,9	2	28	7,1
Aes prowadzące do przerwania leczenia		2	28	7,1
Aes prowadzące do zgonu*		1	28	3,6

AE - zdarzenie niepożądane

\* zgon z powodu niewydolności serca



## 4.5.6 Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88 z badania ASPEN

Poniżej przedstawiono wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu dla kohorty 2 randomizowanego badania klinicznego III fazy - ASPEN, którą stanowili pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 (Tam 2022). W kohorcie 2 badania, w ramach długoterminowej oceny skuteczności, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Dane przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.



### 4.5.6.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W ciągu mediany 43 miesiące obserwacji co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 50,0% pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> leczonych zanubrutynibem.



Wyniki przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej jedno SAE	43	14	28	50,0

SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane

### 4.5.6.2 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

W ciągu mediany 43 miesiące obserwacji odsetek pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> wymagających zredukowania dawki przyjmowanego zanubrutynibu wyniósł 7,1%. Sześciu (21,4%) pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Łącznie odnotowano trzy zgony, które przypisane zostały zdarzeniom niepożądanym. Zgony wynikały z niewydolności serca, zakażenia COVID-19 oraz transformacji 120yklofosf. Wyniki przedstawiono w Tab. 75.

Tab. 75. Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Aes prowadzące do redukcji dawki	43	2	28	7,1

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Aes prowadzące do przerwania leczenia		6	28	21,4
Aes prowadzące do zgonu*		3	28	10,7

AE - zdarzenie niepożądane

\* zgon z powodu niewydolności serca, zakażenie COVID-19, transformacja chłoniaku

## 4.5.7 Bezpieczeństwo zanubrutynibu na podstawie badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003

Poniżej przedstawiono wyniki bezpieczeństwa zanubrutynibu u pacjentów z badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). Mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy dla pacjentów z R/R WM i 23,5 miesiąca dla chorych TN. Różnica w czasie obserwacji pomiędzy pacjentami wynikała z początkowego włączania do badania wyłącznie pacjentów z R/R WM. Wyniki bezpieczeństwa raportowano dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę zanubrutynibu.

### 4.5.7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) było parametrem bezpieczeństwa ocenianym w jednoramiennym badaniu klinicznym BGB-3111 AU-003. U wszystkich pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego.

U ponad 50% pacjentów odnotowano wystąpienie infekcji górnych dróg oddechowych. Do zdarzeń niepożądanych odnotowanych u >10% chorych należały: biegunka, stłuczenia, krwawienie z nosa, kaszel, wysypka, nadciśnienie, bóle stawów, zmęczenie, nudności, ból głowy, zakażenie dróg moczowych, zaparcia, ból pleców, zapalenie tkanki łącznej, świąd, rak podstawnokomórkowy, choroba refluksowa przełyku, ból jamy ustnej i gardła, wybroczyny, upadek, infekcje dolnych dróg oddechowych, neutropenia oraz anemia.

Wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego  $\geq 3$ . Stopnia odnotowano u 58,4% pacjentów. Najczęściej raportowano wystąpienie neutropenii (15,6%) oraz anemii (9,1%)  $\geq 3$ . Stopnia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych, stłuczenia, krwawienie z nosa, kaszel, wysypka, zmęczenie, nudności, zaparcia, ból pleców, świąd, choroba refluksowa przełyku, ból jamy ustnej i gardła, wybroczyny oraz infekcje dolnych dróg oddechowych  $\geq 3$ . Stopnia (Tab. 76).

Tab. 76. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane ogółem.

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej 1 AE	36	77	77	100,0
Co najmniej 1 AE $\geq 3$ . Stopnia		45	77	58,4
<b>Niehematologiczne Aes</b>				
Biegunka	36	15	77	19,5

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Biegunka $\geq 3$ . Stopnia		2	77	2,6
Infekcja górnych dróg oddechowych		40	77	51,9
Infekcja górnych dróg oddechowych $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Stłuczenia		25	77	32,5
Stłuczenia $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Krwawienie z nosa		10	77	13,0
Krwawienie z nosa $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Kaszel		17	77	22,1
Kaszel $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Wysypka		13	77	16,9
Wysypka $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Nadciśnienie		12	77	15,6
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia		3	77	3,9
Bóle stawów		9	77	11,7
Bóle stawów $\geq 3$ . Stopnia		1	77	1,3
Zmęczenie		12	77	15,6
Zmęczenie $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Nudności		11	77	14,3
Nudności $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Zapalenie płuc		4	77	5,2
Zapalenie płuc $\geq 3$ . Stopnia		3	77	3,9
Ból głowy		14	77	18,2
Ból głowy $\geq 3$ . Stopnia		2	77	2,6
Zakażenie dróg moczowych		15	77	19,5
Zakażenie dróg moczowych $\geq 3$ . Stopnia		1	77	1,3
Zaparcia		12	77	15,6
Zaparcia $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Ból pleców		12	77	15,6
Ból pleców $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Zapalenie tkanki łącznej		10	77	13,0
Zapalenie tkanki łącznej $\geq 3$ . Stopnia		4	77	5,2
Świąd		10	77	13,0
Świąd $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Rak podstawnokomórkowy		9	77	11,7
Rak podstawnokomórkowy $\geq 3$ . Stopnia		4	77	5,2
Choroba refluksowa przełyku		11	77	14,3
Choroba refluksowa przełyku $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Ból jamy ustnej i gardła		10	77	13,0
Ból jamy ustnej i gardła $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Wybroczyny		10	77	13,0
Wybroczyny $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0

Punkt końcowy*	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Upadek		8	77	10,4
Upadek $\geq 3$ . Stopnia		2	77	2,6
Infekcje dolnych dróg oddechowych		8	77	10,4
Infekcje dolnych dróg oddechowych $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Rogowacenie słoneczne		3	77	3,9
Rogowacenie słoneczne $\geq 3$ . Stopnia		2	77	2,6
<b>Hematologiczne Aes</b>				
Neutropenia**	36	14	77	18,2
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia**		12	77	15,6
Anemia		11	77	14,3
Anemia $\geq 3$ . Stopnia		7	77	9,1

AE - zdarzenie niepożądane

\* dane dotyczą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u 77 pacjentów z WM leczonych zanubrutynibem, którzy zostali włączeni do badania; wymienione zdarzenia niepożądane wystąpiły u >10% pacjentów lub, w przypadku zdarzeń  $\geq 3$ . Stopnia, u >2% pacjentów, w dniu lub przed datą odcięcia danych 31 sierpnia 2019 r.

\*\* obejmuje terminy preferowane przez MedDRA: neutropenia, obniżona liczba neutrofilów i gorączka neutropeniczna

#### 4.5.7.2 Zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania

Zaplanowanymi do monitorowania zdarzeniami niepożądanymi w badaniu BGB-3111 AU-003 były: krwawienia (w tym poważne krwotoki), migotanie/trzepotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, drugie pierwotne nowotwory złośliwe (w tym nowotwory skóry), zespół rozpadu guza, zakażenia (w tym zakażenia oportunistyczne), neutropenia oraz małopłytkowość i niedokrwistość.

Wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego odnotowano u 97,4% chorych. Wśród najczęściej raportowanych AE wymieniono zakażenia (90,9%) oraz krwotoki (62,3%). Wśród zdarzeń niepożądanych występujących u >10% pacjentów odnotowano nadciśnienie, neutropenię, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, nowotwory skóry oraz anemię.

U 49,4% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . Stopnia. Wśród najczęściej występujących raportowano zakażenia oraz neutropenię  $\geq 3$ . Stopnia, występujące u odpowiednio 27,3% i 15,6% pacjentów (Tab. 77).

Tab. 77. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Co najmniej 1 AE	36	75	77	97,4
Co najmniej 1 AE $\geq 3$ . Stopnia		38	77	49,4
Zakażenia		70	77	90,9
Zakażenia $\geq 3$ . Stopnia		21	77	27,3
Krwotoki		48	77	62,3
Krwotoki $\geq 3$ . Stopnia		3	77	3,9
Duże krwawienie		3	77	3,9

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Duże krwawienie $\geq 3$ . Stopnia		3	77	3,9
Nadciśnienie		12	77	15,6
Nadciśnienie $\geq 3$ . Stopnia		3	77	3,9
Migotanie/trzepotanie przedsionków		4	77	5,2
Migotanie/trzepotanie przedsionków $\geq 3$ . Stopnia		1	77	1,3
Neutropenia		14	77	18,2
Neutropenia $\geq 3$ . Stopnia		12	77	15,6
Małopłytkowość		6	77	7,8
Małopłytkowość $\geq 3$ . Stopnia		1	77	1,3
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe		19	77	24,7
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe $\geq 3$ . Stopnia		10	77	13,0
Nowotwory skóry		13	77	16,9
Nowotwory skóry $\geq 3$ . Stopnia		4	77	5,2
Anemia		11	77	14,3
Anemia $\geq 3$ . Stopnia		7	77	9,1
Zespół rozpadu guza		0	77	0,0
Zespół rozpadu guza $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0
Reaktywacja WZW B		1	77	1,3
Reaktywacja WZW B $\geq 3$ . Stopnia		0	77	0,0

AE - zdarzenie niepożądane

#### 4.5.7.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu

U 7 pacjentów (13,2%) z R/R WM odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Do raportowanych zdarzeń należały: ostra białaczka szpikowa, gruczolakorak żołądka, rak gruczołu krokowego, posocznica brzuszna, bakteryjne zapalenie stawów, zakażenie *Scedosporium*, zapalenie oskrzeli oraz płamica. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń były stopnia 5., z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej i raka gruczołu krokowego.

Pięciu pacjentów (6,5%) zmarło w wyniku odnotowanych zdarzeń niepożądanych, do których należały: sepsa brzuszna (dzień 1242.), bakteryjne zapalenie stawów (dzień 887.), zakażenie *Scedosporium* (dzień 62.), gruczolakorak żołądka (dzień 526.) i zaostrzenie bronchiektazji (dzień 121.). Cztery z pięciu zdarzeń oceniono jako niezwiązane z badanym lekiem. U pacjenta z bakteryjnym zapaleniem stawów nie oceniano związku z podawanym lekiem.

Tab. 78. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu.

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%
Aes prowadzące do przerwania leczenia*	36	7	53	13,2
Aes prowadzące do zgonu		5	77	6,5

AE - zdarzenie niepożądane

Punkt końcowy	Mediana obserwacji w badaniu (mies.)	Zanubrutynib		
		n	N	%

\* dane dotyczą pacjentów z chorobą R/R, o ile nie określono inaczej; 3 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowane u pacjentów z TN nie zostały uwzględnione w analizie

## 4.6 Wyniki analizy MAIC

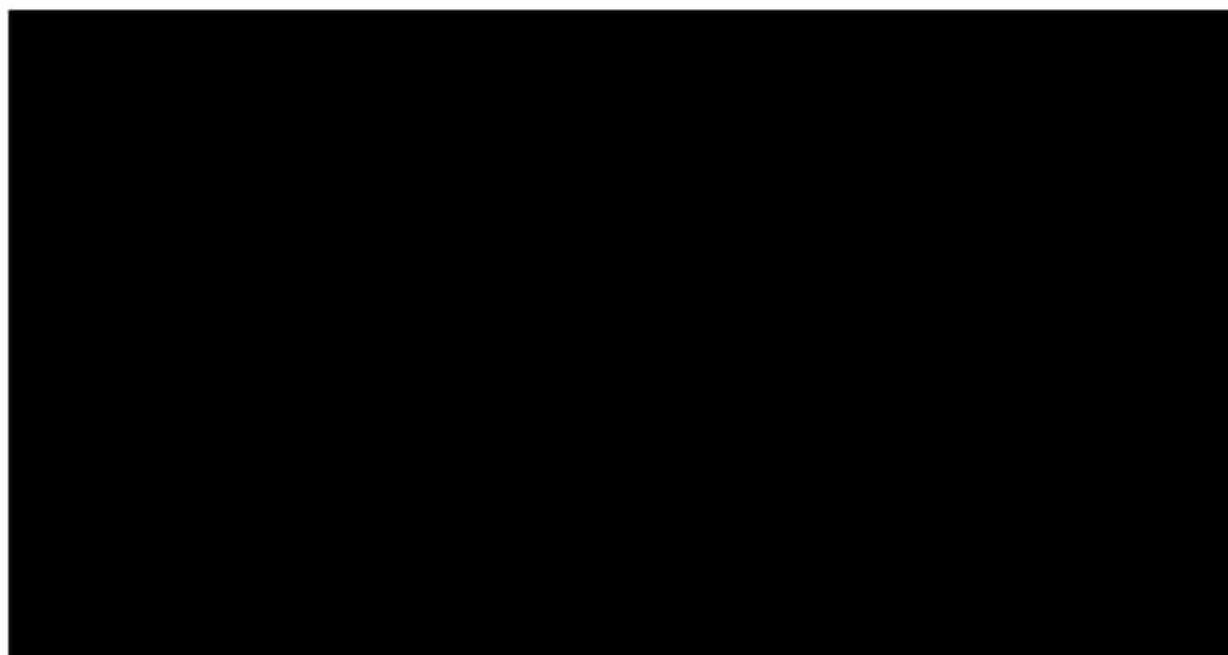
Poniżej przedstawiono wyniki analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) pozwalającej na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wyników badań zanubrutynibu - ASPEN, schematu BR - Tedeschi 2015 i schematu DRC - Dimopoulos 2007, po korekcie o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji. Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych NICE (NICE 2021).

### 4.6.1 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z BR

Wyniki porównania MAIC wskazują, że leczenie zanubrutynibem było związane [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu z BR [REDACTED] [REDACTED]

Na rycinach poniżej (Ryc. 23, Ryc. 24 i Ryc. 25) przedstawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS, OS oraz TTD.

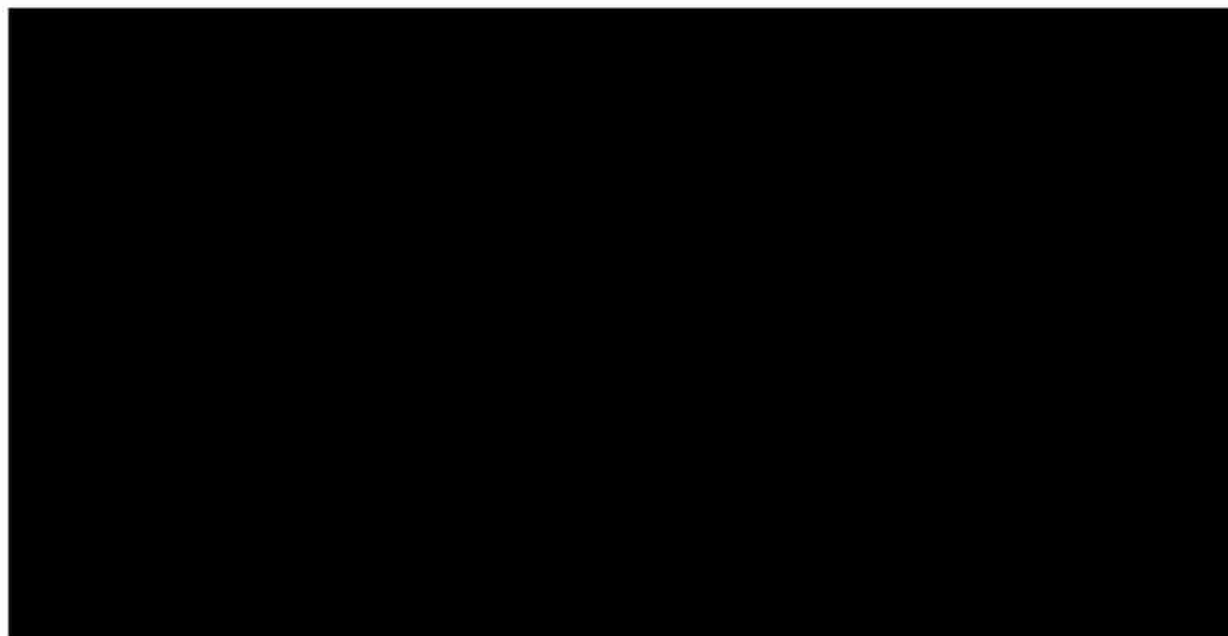
Ryc. 23. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z BR (NICE 2021).



Ryc. 24. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z BR (NICE 2021).



Ryc. 25. Krzywa TTD dla zanubrutynibu (NICE 2021).



#### 4.6.2 Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z DRC

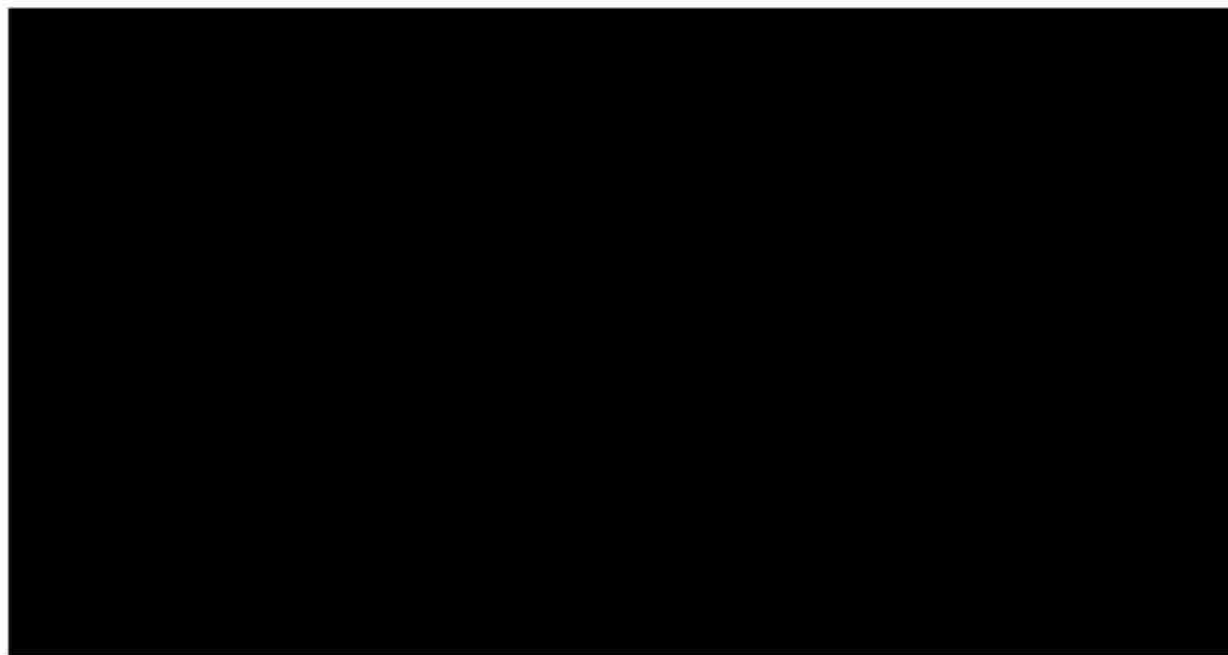
Wyniki porównania MAIC wskazują, że leczenie zanubrutynibem było związane [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z DRC.

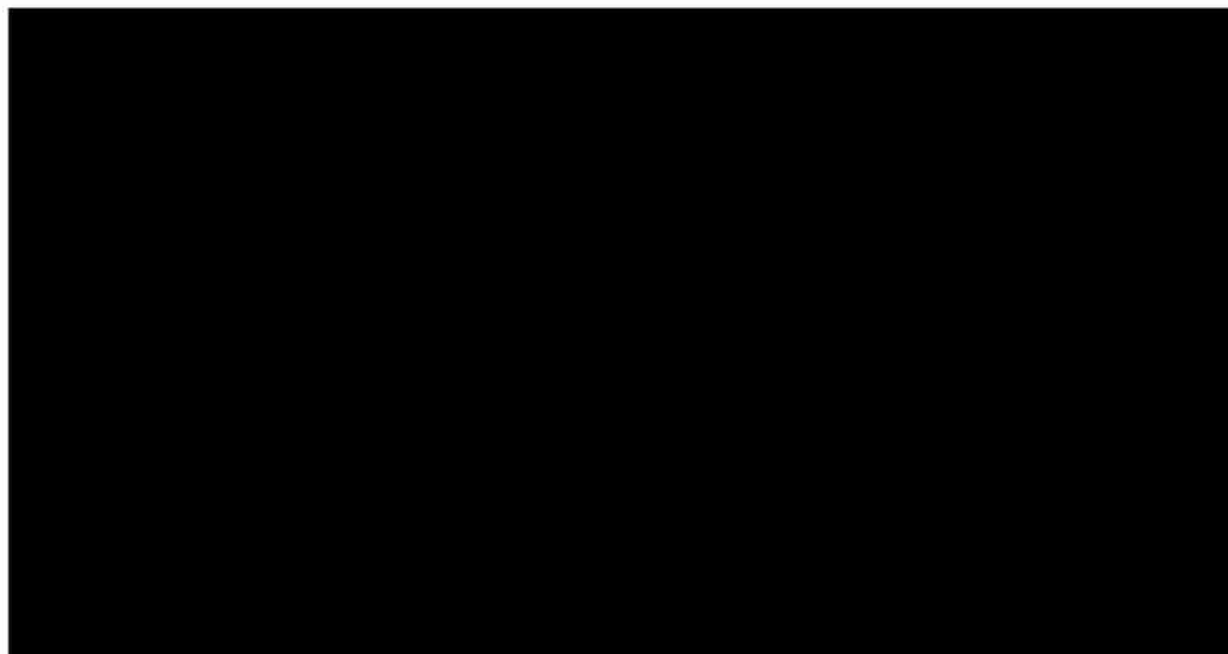
Na rycinach poniżej (Ryc. 26, Ryc. 27 i Ryc. 28) przedstawiono przebieg krzywych Kaplana-Meiera dotyczących PFS, OS oraz TTD.



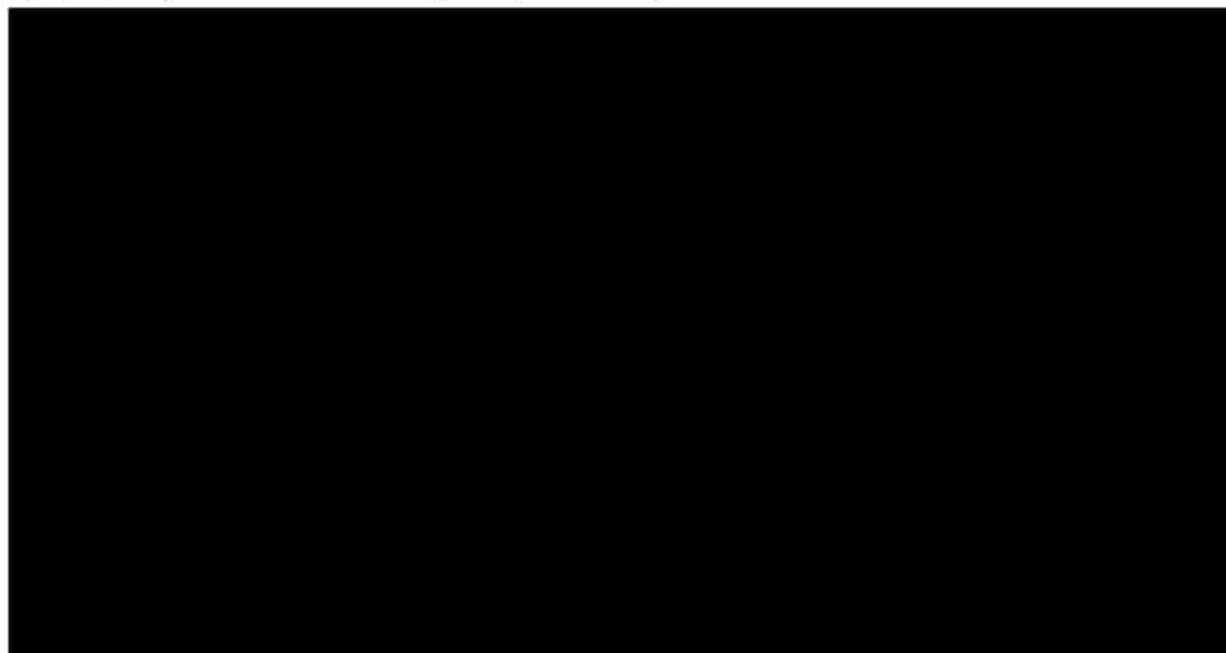
Ryc. 26. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z DRC (NICE 2021).



Ryc. 27. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z DRC (NICE 2021).



Ryc. 28. Krzywa TTD dla zanubrutynibu (NICE 2021).



### 4.6.3 Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z BR

W modelu NICE uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach.

Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem BR wskazały na [REDACTED]



Wyniki przedstawiono w Tab. 79.

Tab. 79. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z BR na podstawie wyników analizy MAIC (NICE 2021).

Punkt końcowy	Przed dopasowaniem populacji				Po dopasowaniu populacji			
	Zanubrutynib (N=101)	BR (N=71)	RR (95%CI)	p-value	Zanubrutynib (n <sub>ef</sub> = [REDACTED])	BR (N=71)	RR (95%CI)	p-value
Anemia	4,95%	0*	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	5,94%	0*	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	15,84%	35,21%	0,45 (0,26; 0,78)	0,01	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie płuc	0,99%	5,63%	0,18 (0,02; 1,55)	0,08	[REDACTED]	5,63%	[REDACTED]	[REDACTED]
Trombocytopenia	5,94%	0*	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]

n<sub>ef</sub> efektywna liczebność populacji;

\* założono konserwatywnie częstość równą 0% dla nieraportowanych zdarzeń

#### 4.6.4 Bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z DRC

W modelu NICE uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia), których częstość odnotowano u co najmniej 5% populacji w badaniach.

Wyniki porównania zanubrutynibu ze schematem DRC wskazały na [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z DRC na podstawie wyników analizy MAIC (NICE 2021).

Punkt końcowy	Przed dopasowaniem populacji				Po dopasowaniu populacji			
	Zanubrutynib (N=101)	DRC (N=72)	RR (95%CI)	p-value	Zanubrutynib (n <sub>ef</sub> = [REDACTED])	DRC (N=72)	RR (95%CI)	p-value
Anemia	4,95%	0*	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	5,94%	0*	1,43 (0,37; 5,54)	0,61	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	15,84%	9,72%	1,63 (0,71; 3,77)	0,27	[REDACTED]	9,72%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie płuc	0,99%	0*	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0*	[REDACTED]	[REDACTED]
Trombocytopenia	5,94%	0,00%	n.d.	n.d.	[REDACTED]	0,00%	[REDACTED]	[REDACTED]

n<sub>ef</sub> efektywna liczebność populacji;

\* założono konserwatywnie częstotliwość równą 0% dla nieraportowanych zdarzeń

## 4.7 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 06.12.2022 przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa zanubrutynibu.

### URPL

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie zanubrutynibu (URPL).

### EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczącym leku Brukinsa®, zamieszczono informacje odnoszące się do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Brukinsa®.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Brukinsa® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: neutropenia (niski poziom neutrofilów, rodzaju białych krwinek), małopłytkowość (niska liczba płytek krwi), zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa i gardła), krwotok (krwawienie), wysypka, zasinienie, niedokrwistość (niska liczba czerwonych krwinek), ból mięśniowo-szkieletowy (ból mięśni i kości), biegunka, zapalenie płuc (zakażenie płuc) i kaszel.

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Brukinsa® to neutropenia, zapalenie płuc i małopłytkowość (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób), a także niedokrwistość (mogące wystąpić u 1 na 10 osób) (EPAR Brukinsa®).

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania (ChPL Brukinsa®).

Informacje na temat bezpieczeństwa zanubrutynibu (Brukinsa®) odnaleziono również w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożadanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Dane te przedstawione są w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 23.04.2022 roku, odnotowano ogółem 90 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Brukinsa®. Najwięcej zdarzeń (44) raportowano w populacji chorych w wieku 65-85 lat (48,9% wszystkich AE). Blisko 50% mniej zdarzeń niepożądanych (23) zgłoszono w grupie pacjentów w wieku 18-64 lat (25,6% wszystkich AE). W populacji mężczyzn odnotowano przewagę w liczbie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych - zaraportowano 63 zdarzenia niepożądane (70,0% wszystkich AE) w porównaniu do kobiet, u których odnotowano 25 zdarzeń niepożądanych (27,8% wszystkich AE). Najwięcej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych było z urazami, zatruciami oraz powikłaniami wynikającymi z podania preparatu (39%), zmianami w wynikach badań laboratoryjnych (24%), zaburzeniami

ogólnymi i stanami w miejscu podania (21%) oraz zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (18%). Niemal wszystkie (99%) odnotowane zdarzenia niepożądane stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (EudraVigilance).

## FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z 2021 roku, w którym zawarto informacje jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, dotyczące następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii zanubrutynibem:

- krwotok

Terapia zanubrutynibem wiąże się z wystąpieniem ciężkich krwotoków, które mogą prowadzić do śmierci. Pojawienie się krwotoku  $\geq 3$ . Stopnia, w tym krwotoku wewnątrzczaszkowego i żołądkowo-jelitowego, krwiomoczu oraz obecności krwi w jamie opłucnej (ang. *hemothorax*) odnotowano u 3,4% pacjentów leczonych preparatem Brukinsa® w monoterapii. Wystąpienie krwotoków dowolnego stopnia nasilenia, z wyjątkiem płamicy i wybroczyn, raportowano u 35% pacjentów. Jednoczesne stosowanie preparatu Brukinsa® wraz z lekami przeciwplatekowymi lub przeciwzakrzepowymi może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia.

- infekcje

Raportowano wystąpienie ciężkich oraz prowadzących do zgonu zakażeń, w tym zakażeń bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych oraz zakażeń oportunistycznych. Zakażenia  $\geq 3$ . Stopnia wystąpiły u 27% pacjentów - najczęściej raportowano wystąpienie zapalenia płuc. Zdarzały się zakażenia spowodowane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV).

- cytopenia

Na podstawie przeprowadzonych pomiarów laboratoryjnych odnotowano wystąpienie cytopenii stopnia 3. Lub 4., w tym neutropenii (26%), małopłytkowości (11%) i niedokrwistości (8%). Neutropenia stopnia 4. Wystąpiła u 13% pacjentów, a trombocytopenia stopnia 4. U 3,6% pacjentów.

- drugie pierwotne nowotwory złośliwe

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym rak nieczerniakowy (ang. *non-skin carcinoma*), wystąpiły u 14% pacjentów leczonych preparatem Brukinsa® w monoterapii. Najczęściej raportowanym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był nieczerniakowy rak skóry, który wystąpił u 8% pacjentów. Inne drugie pierwotne nowotwory złośliwe obejmowały złośliwe guzy lite (4,0%), czerniaka (1,7%) i nowotwory hematologiczne (1,2%).

- arytmia serca

Migotanie i trzepotanie przedsionków odnotowano u 3,2% pacjentów leczonych preparatem Brukinsa® w monoterapii. Pacjenci z czynnikami ryzyka chorób serca, nadciśnieniem tętniczym i ostrymi zakażeniami znajdują się w grupie chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii serca. Zdarzenia  $\geq 3$ . Stopnia zgłaszano u 1,1% pacjentów.

- toksyczność embrionalno- płodowa

W oparciu o wyniki badań przeprowadzone na zwierzętach, preparat Brukinsa® może powodować uszkodzenia płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Podawanie zanubrutynibu ciężarnym szczurom w okresie organogenezy powodowało toksyczne działanie na

zarodek i płód, w tym wady rozwojowe przy narażeniu 5-krotnie większym niż zgłaszane u pacjentów stosujących zanubrutynib w zalecanej dawce równej 160 mg dwa razy na dobę (FDA Brukinsa®).

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zanubrutynibu, opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Brukinsa® (ChPL Brukinsa®), przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD Brukinsa®) w rozdziale 3.1.2 „Działania niepożądane”.

## 5 Ograniczenia

### 5.1 Porównanie bezpośrednie

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma z postacią wcześniej leczoną co najmniej jedną metodą terapii (nawracająca/oporna (R/R) na leczenie WM) oraz w populacji wcześniej nieleczonej (TN) z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii (ASPEN). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie zanubrutynibu uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania I/II fazy (BGB-3111 AU-003).

W randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN komparatorem dla zanubrutynibu był ibrutynib. Populacja badania ASPEN składała się z dwóch kohort, wyznaczonych w oparciu o obecność mutacji MYD88 w próbkach szpiku kostnego. Kohorta 1 obejmowała pacjentów z mutacją MYD88 i to oni zostali randomizowani do grupy przyjmującej zanubrutynib lub ibrutynib. Kohorta 2 składała się z pacjentów, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego (MYD<sup>WT</sup>). Pacjenci z kohorty 2 przyjmowali zanubrutynib, stanowiąc trzecią grupę badania (grupa bez randomizacji). Nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie (przez wspólny komparator - ibrutynib) porównanie danych dla zanubrutynibu i schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz dla zanubrutynibu i schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

Włączone do przeglądu randomizowane badanie kliniczne ASPEN, charakteryzowało się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego (nieznane ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane). Przyczyną powyższego był brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji, otwarty charakter badania (bez dodatkowych informacji) oraz brak danych odnośnie zaślepienia oceny efektów. Badanie jednoramienne BGB-3111 AU-003, według skali NICE, uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia (jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno).

Do obydwu badań klinicznych zanubrutynibu kwalifikowano pacjentów zarówno z nawracającą/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz wcześniej nieleczoną z powodu niekwalifikowania się pacjentów do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Populację wcześniej nieleczonych stanowiło 15,4%, 17,9% oraz 32,9% pacjentów, odpowiednio z kohorty 1 i kohorty 2 badania ASPEN oraz badania BGB-3111 AU-003.

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy była również niewielka liczebność populacji. W badaniu ASPEN udział wzięło łącznie 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, przy czym 201 pacjentów stanowiło kohortę 1 badania, która poddana została randomizacji. W badaniu niekontrolowanym zanubrutynibu udział wzięło 77 pacjentów z WM (w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy przyjmowali zanubrutynib w dawce zgodnej z ChPL). Niewielka liczba populacji w badaniach spowodowana jest jednak rzadkością występowania WM.

Grupy pacjentów przyjmujące zanubrutynib i ibrutynib były na ogół podobne w zakresie większości analizowanych cech. Wyjątek stanowiły: większy odsetek pacjentów >75 roku życia (33% vs. 22%) oraz większy odsetek pacjentów z anemią (hemoglobina  $\leq 110$  g/L u 66% vs. 54% pacjentów) w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania klinicznego ASPEN był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). W ramach drugorzędowych punktów końcowych badania oceniano: całkowity odsetek na leczenie (ORR), odsetek odpowiedzi znacznej (MRR), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz bezpieczeństwo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003 był również odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). W badaniu jednoramiennym oceniano także MRR, ORR, PFS, DOR, OS oraz bezpieczeństwo leczenia. W protokole do badania klinicznego ASPEN oraz w suplementie badania jednoramiennego podano dokładne definicje każdej kategorii odpowiedzi na leczenie (CR, VGPR, PR, MR, SD i PD). Definicje kryteriów odpowiedzi były nieco różne, w związku z czym dane te należy porównywać z ostrożnością.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest ocena przeżycia całkowitego oraz jakości życia w randomizowanym badaniu klinicznym jako eksploracyjne punkty końcowe. W związku z powyższym nie uzyskano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, a wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono wyłącznie na wykresach.

Ograniczenie analizy stanowić może również stosunkowo krótki okres obserwacji, który w randomizowanym badaniu klinicznym uniemożliwił osiągnięcie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w grupie z zanubrutynibem jak i ibrutynibem. Mediana okresu obserwacji w badaniu ASPEN wynosiła 19,4 miesiące oraz 17,9 miesiące, odpowiednio dla kohorty 1 oraz dla kohorty 2. Mediana okresu obserwacji w badaniu jednoramiennym BGB-3111 AU-003 wynosiła 36 miesiące i 23,5 miesiące, odpowiednio w przypadku pacjentów z R/R WM oraz TN WM.

## 5.2 Synteza jakościowa

Skuteczność terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (BR) oraz deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma przedstawiono na podstawie łącznie 5 badań, w tym jednoramiennego badania klinicznego II fazy przeprowadzonego w sposób prospektywny (Dimopoulos 2007) oraz 4 retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2018, Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011). W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności dotyczących stosowania schematu BR czy DRC w omawianym wskazaniu. Nie odnaleziono także badań przeprowadzonych z grupą kontrolną, które spełniałyby kryteria kwalifikacji.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy, wynikającym przede wszystkim z braku badań kontrolowanych oraz badań efektywności eksperymentalnej dla komparatorów, był brak możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego (zarówno bezpośredniego jak i pośredniego) dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz zanubrutynibu i schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC). W zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i obu komparatorów przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy.

Ponadto, ze względu na heterogeniczność badań komparatorów, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących schemat BR (mediana okresu obserwacji od 7,5 do 32 miesiące, odpowiednio w badaniu Treon 2011 oraz Paludo 2018) czy schemat DRC (mediana okresu obserwacji 23,4 i 51 miesiące, odpowiednio



w badaniu Dimopoulos 2007 oraz Paludo 2017). Zestawienie wyników dla ocenianej interwencji wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) oraz jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). Ze względu na heterogeniczność grup z zanubrutynibem, wynikającą przede wszystkim z obecności mutacji MYD88 lub nie (pacjenci z mutacją MYD88 stanowili kohortę 1 badania ASPEN, z kolei pacjenci z dzikim typem mutacji MYD88 stanowili kohortę 2 badania) oraz z różnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji od 17,9 do 30,3 miesięcy, odpowiednio w kohorcie 2 badania ASPEN oraz w badaniu BGB-3111 AU-003) również nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie tej grupy.

Badania komparatorów w większości obejmowały pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. W badaniach Paludo 2017 i Paludo 2018 (w obu publikacjach populacje tożsame dla schematu DRC) objęto populację zarówno R/R WM jak i pacjentów wcześniej nieleczonych (TN). Z racji braku podania przyczyny wcześniejszego nieleczenia pacjentów z WM, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, o ile było to możliwe, nie przedstawiono wyników dla tej części populacji. Wyjątek stanowiło włączone do analizy badanie Dimopoulos 2007, obejmujące wyłącznie pacjentów z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez podania przyczyny nieleczenia. Mimo, iż populacja uwzględniona w badaniu nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej zdecydowano się uwzględnić to badanie ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie przeprowadzone na terenie ośrodków europejskich (Grecja).

Analiza wyników skuteczności schematu BR oraz schematu DRC obejmowała w większości pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. Wyjątek stanowiło badanie dla schematu DRC - Dimopoulos 2007, obejmujące wyłącznie pacjentów z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni (TN), bez podania powodu wcześniejszego nieleczenia. W przypadku analizy bezpieczeństwa sytuacja przedstawiała się podobnie do analizy skuteczności z wyjątkiem badania Paludo 2018 dla schematów BR i DRC (wyniki dla DRC przedstawiono również w publikacji Paludo 2017), w których wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całej kohorty leczonej tj. dla pacjentów z R/R WM oraz TN WM. W przypadku schematu BR pacjenci z badania Paludo 2018 wcześniej nieleczeni stanowili 27% populacji (N=16), z kolei pacjenci wcześniej nieleczeni przyjmujący schemat DRC stanowili połowę populacji (N=50). Większa liczba pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach mogła przyczynić się do uzyskania lepszych wyników leczenia danym schematem (nie stwierdzono u tej części pacjentów oporności czy nawracającej WM), w porównaniu do randomizowanego badania klinicznego zanubrutynibu - ASPEN, które obejmowało 82% pacjentów z R/R WM.

Włączone do analizy komparatorów jednoramienne badanie kliniczne II fazy dla schematu DRC, według skali NICE, uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno. W przypadku jednoramiennych, retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011) nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Badanie Paludo 2018, mimo iż obejmowało dwie grupy pacjentów, tj. pacjentów leczonych schematem BR oraz pacjentów leczonych schematem DRC, nie stanowiło badania kohortowego (brak kohorty referencyjnej), a więc również nie zostało ocenione za pomocą dostępnych narzędzi oceny jakości badań. Niemniej jednak w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia pacjentów oraz punkty końcowe. We wszystkich badaniach opisano również metody statystyczne.

W badaniach komparatorów tj. BR i DRC włączonych do opracowania, z wyjątkiem badania Treon 2011, nie przedstawiono podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Wśród pierwszorzędnymi punktów końcowych analizowanych w badaniu Treon 2011 wymieniono uzyskanie najlepszej odpowiedzi katagorycznej, przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczność analizowanej interwencji. Bez względu na badany schemat terapeutyczny (BR/DRC), we wszystkich włączonych do opracowania badaniach, analizowano uzyskiwaną odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą, częściową, bardzo dobrą odpowiedź częściową, a także PFS. Ponadto, w badaniach dotyczących skuteczności schematu BR oceniano czas do progresji choroby (Tedeschi 2015), czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (Paludo 2018), a także przeżycie wolne od zdarzeń (Tedeschi 2015), czas do następnego leczenia i przeżycie specyficzne dla choroby (Paludo 2018). Kategorie odpowiedzi na leczenie (CR, VGPR, PR, MR, SD i PD) w większości badań komparatorów nie były zdefiniowane (definicje kryteriów odpowiedzi podano wyłącznie w badaniu klinicznym Dimopoulos 2007) w związku z czym dane te należy porównywać z ostrożnością.

Jedno z ograniczeń analizy związane jest także z często niejasno przedstawionymi wynikami w badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w sposób retrospektywny. W wielu przypadkach wyniki w obrębie danych punktów końcowych przedstawiane były w formie odsetków, bez podania liczebności populacji branej pod uwagę (w kilku przypadkach nie była to cała populacja poddana analizie). Wyniki punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa często przedstawiane były w sposób skrótowy, niestabelaryzowany.

Ponadto, z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR i DRC w populacji pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, zdecydowano się dodatkowo zaprezentować porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu - ASPEN, jedno schematu BR - Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC - Dimopoulos 2007.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu dwóch populacji dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM): (1) populacji po co najmniej jednej linii leczenia oraz (2) populacji dorosłych chorych z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii, w porównaniu z ibrutynibem, schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań kontrolowanych z randomizacją oraz badań jednoramiennych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook lub zaproponowaną przez NICE skalą do oceny wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych (skala NICE).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy zanubrutynibu w leczeniu pacjentów z nawracającą/oporną (R/R) na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz wcześniej nieleczonych (TN) z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii (ASPEN). Informacje o skuteczności i bezpieczeństwie zanubrutynibu uzupełniono o wyniki z niekontrolowanego badania I/II fazy (BGB-3111 AU-003). W randomizowanym badaniu klinicznym ASPEN komparatorem dla zanubrutynibu był ibrutynib. Populacja badania ASPEN składała się z dwóch kohort, wyznaczonych w oparciu o obecność mutacji MYD88 w próbkach szpiku kostnego. Kohorta 1 obejmowała pacjentów z mutacją MYD88 i to oni zostali randomizowani do grupy przyjmującej zanubrutynib lub ibrutynib. Kohorta 2 składała się z pacjentów, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego (MYD<sup>WT</sup>). Pacjenci z kohorty 2 przyjmowali zanubrutynib, stanowiąc trzecią grupę badania (grupa bez randomizacji). Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny.

W wyniku przeglądu systematycznego dla komparatorów tj. schematu BR i schematu DRC do analizy zakwalifikowano łącznie 5 badań, w tym jednoramienne badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w sposób prospektywny (Dimopoulos 2007) oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011). Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem BR zakwalifikowano 3 retrospektywne badania obserwacyjne: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRC przeprowadzona została na podstawie 2 badań tj. 1 jednoramienne prospektywne badanie kliniczne Dimopoulos 2007 oraz 1 badanie obserwacyjne,

przeprowadzone w sposób retrospektywny: Paludo 2017 (wyniki opisano również w publikacji Paludo 2018). W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z wyższego poziomu wiarygodności, a także badań przeprowadzonych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania schematu BR czy DRC w omawianym wskazaniu, które spełniałyby kryteria kwalifikacji.

Ze względu na brak dowodów pozwalających na porównanie bezpośrednio i pośrednio skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz zanubrutynibu ze schematem deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) przeprowadzono syntezę jakościową. Synteza jakościowa polegała na tabelarycznym zestawieniu wyników w obrębie danego punktu końcowego, który wystąpił w ramionach badań zanubrutynibu, BR i DRC, włączonych do analizy.

Zestawienie wyników dla ocenianej interwencji i komparatorów (schemat BR, schemat DRC) wykonano na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego tj. randomizowanego badania klinicznego ASPEN (wyniki dla kohorty 1) i jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących zanubrutynibu oraz jednoramiennych badań dla terapii skojarzonej BR oraz terapii skojarzonej DRC. Ze względu na heterogeniczność badań, obejmującą różne okresy obserwacji, nie wykonano metaanalizy wyników w obrębie grup przyjmujących zanubrutynib oraz schemat BR, czy schemat DRC.

W badaniu ASPEN pierwszym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (IWWW, ang. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*). Odsetek odpowiedzi CR lub VGPR stanowił także pierwszym punktem końcowym jednoramiennego badania zanubrutynibu - BGB-3111 AU-003.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ASPEN wynosiła 19,4 miesiące oraz 17,9 miesiące, odpowiednio dla kohorty 1 oraz dla kohorty 2. Długoterminowe wyniki badania ASPEN, opublikowane w formie doniesienia konferencyjnego, obejmowały medianę 43 miesiące obserwacji. Mediana okresu obserwacji w badaniu niekontrolowanym BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020) wynosiła 36,0 miesiące dla pacjentów wcześniej nieleczonych oraz 23,5 miesiące dla pacjentów z R/R WM. Mediana okresu obserwacji w badaniach schematu BR wynosiła od 7,5 do 32 miesiące (odpowiednio badanie Treon 2011 i Tedeschi 2015), a w badaniach schematu DRC 23,4 i 51 miesiące (odpowiednio badanie Dimopoulos 2007 i Paludo 2017).

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi leczenia były:

- odpowiedź na leczenie (ORR, MRR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- jakość życia,
- bezpieczeństwo.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego III fazy: ASPEN. Analizą objęto kohortę 1 badania ASPEN, stanowiącą pacjentów z mutacją MYD88 (pacjenci z kohorty 2, bez obecności mutacji MYD88, przyjmowali wyłącznie zanubrutynib, stanowiąc grupę bez randomizacji). Przy ocenie efektywności leczenia należy zwrócić uwagę na wyniki porównania charakterystyki obu analizowanych grup tj. zanubrutynibu i ibrutynibu, które wykazało, iż w grupie z zanubrutynibem był większy odsetek pacjentów starszych tj. >75 roku życia (33% vs. 22%) oraz większy odsetek pacjentów z anemią (hemoglobina  $\leq 110$  g/L u 66% vs. 54% pacjentów), co mogłoby przyczynić się do uzyskania lepszych wyników leczenia w grupie z ibrutynibem zwłaszcza dla populacji pacjentów starszych z obecnością chorób współistniejących.

#### *Skuteczność*

Wyniki porównania zanubrutynibu z ibrutynibem pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego tj. odsetka odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między dwiema grupami. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR lub VGPR wyniósł 28,4% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 19,2% dla grupy z ibrutynibem. Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu trwania omawianego punktu końcowego ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu. W ciągu 18 miesięcy oszacowany odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z VGPR wynosił 92,9% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 64,2% dla grupy z ibrutynibem. Mediana czasu do osiągnięcia VGPR wyniosła 4,80 miesiące w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem w porównaniu do 7,39 miesięcy w grupie z ibrutynibem.

Porównanie zanubrutynibu z ibrutynibem w zakresie wskaźników oceny odpowiedzi tj. całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), odsetka odpowiedzi znacznej (MRR), a także uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (w badaniu analizowano odpowiedź całkowitą, bardzo dobrą odpowiedź częściową, odpowiedź częściową, odpowiedź minimalną, chorobę stabilną oraz chorobę postępującą) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami. W okresie obserwacji nie osiągnięto ocenianej w badaniu mediany czasu trwania odpowiedzi znacznej w obydwu analizowanych grupach. W ciągu 18 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów ze znaczną odpowiedzią na leczenie był porównywalny między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosił odpowiednio 85,2% vs. 87,9%.

W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno w grupie z zanubrutynibem, jak i ibrutynibem. W ciągu 18 miesięcy odsetek PFS był porównywalny między grupą z zanubrutynibem a grupą z ibrutynibem i wynosił odpowiednio 85,0% vs. 83,8%. Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL dla zanubrutynibu, na podstawie zaktualizowanej daty granicznej, odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wyniósł 84,9% i 77,6% po 30 miesiącach odpowiednio w grupie z

zanubrutynibem i ibrutynibem, z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Oszacowane przeżycie całkowite (OS), stanowiące eksploracyjny punkt końcowy badania, wyniosło 97% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 93% dla grupy z ibrutynibem, w ciągu 18 miesięcy. Odnotowano łącznie 6 (5,9%) zgonów w grupie z zanubrutynibem oraz 8 (8,1%) zgonów w grupie z ibrutynibem.

Jakość życia, stanowiąca eksploracyjny punkt końcowy badania, oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz QLQ-C30. Wyniki badania wskazały, że w większości ocen QoL zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy w odniesieniu do ibrutynibu, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli VGPR. Tendencja ta była najbardziej widoczna w wynikach kwestionariusza EQ-5D oraz QLQ-C30 w podskalach: apetytu, duszności, zmęczenia, funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról. Podskala objawów biegunki wykazywała gorszą tendencję u pacjentów przyjmujących ibrutynib niż u pacjentów stosujących zanubrutynib, co jest zgodne z częstością występowania biegunki zgłaszaną w każdym ramieniu leczenia.

### **Bezpieczeństwo**

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem należały: neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących ibrutynib były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. **Migotanie przedsionków, biegunka, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc były zgłaszane z częstością o  $\geq 10\%$  wyższą w grupie pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu do pacjentów leczonych zanubrutynibem. Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko w grupie z zanubrutynibem odnotowano w zakresie wystąpienia skurczów mięśni, obrzęków obwodowych, migotania/trzepotania przedsionków oraz zapalenia płuc. Z kolei neutropenia była zgłaszana z częstością o  $\geq 10\%$  wyższą wśród pacjentów z grupy przyjmującej zanubrutynib. Różnica między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia neutropenii była istotna statystycznie.**

Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . Stopnia odnotowano u 58% i 63% pacjentów leczonych odpowiednio zanubrutynibem i ibrutynibem. Nadciśnienie i zapalenie płuc  $\geq 3$ . Stopnia były zgłaszane z częstością o  $\geq 5\%$  wyższą u pacjentów przyjmujących ibrutynib w odniesieniu do pacjentów z grupy zanubrutynibu, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Z kolei w grupie leczonych zanubrutynibem istotnie częściej ( $\geq 5\%$ ) zgłaszana była neutropenia  $\geq 3$ . Stopnia.

Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane odnotowano u 39,6% pacjentów z grupy przyjmującej zanubrutynib w porównaniu do 40,8% w grupie z ibrutynibem. Nie wykazano istotnej różnicy między grupą zanubrutynibu a ibrutynibu w zakresie wystąpienia co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego oraz w zakresie większości ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyjątek stanowiło **zapalenie płuc dla którego istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia odnotowano w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu.**

Zaplanowanymi do monitorowania zdarzeniami niepożądanymi w randomizowanym badaniu klinicznym były: zakażenie, krwawienie, nadciśnienie, migotanie/trzepotanie przedsionków, neutropenia, małopłytkowość, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, anemia oraz zespół rozpadu guza. Zakażenia stanowiły często zgłaszane zdarzenia niepożądane w obu badanych

grupach. Zakażenia  $\geq 3$ . Stopnia odnotowywane były z podobną częstością w grupie zanubrutynibu i ibrutynibu, jednak częstość występowania zapalenia płuc była wyższa w grupie pacjentów leczonych ibrutynibem. Pacjenci z grupy ibrutynibu doświadczyli około 10-krotnie istotnie większej częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków i około 2-krotnie większej częstości występowania nadciśnienia tętniczego w odniesieniu do pacjentów przyjmujących zanubrutynib. Z kolei u pacjentów przyjmujących zanubrutynib zarejestrowano ponad 2-krotnie większą częstość występowania neutropenii jakiegokolwiek stopnia (25% vs. 12%) oraz 3. Stopnia (20% vs. 8%) w odniesieniu do pacjentów przyjmujących ibrutynib.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między zanubrutynibem a ibrutynibem w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki, przerwania leczenia czy zgonu.

## 6.2.2 Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem (porównanie bezpośrednie)

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności bezpieczeństwa zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem pochodziły z badania ASPEN (Tam 2022), w ramach którego pacjenci kontynuowali leczenie zanubrutynibem oraz ibrutynibem. W badaniu pozostało 67 (65,5%) pacjentów z grupy zanubrutynibu oraz 51 (51,5%) pacjentów leczonych ibrutynibem. Dane przedstawiono dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące.

### Skuteczność

Skumulowane odsetki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza wzrastały w czasie terapii w obu ramionach badania. W czasie mediany 44,1 miesiący obserwacji odsetek odpowiedzi całkowitej albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w ocenie badacza wyniósł 36,3% w grupie pacjentów przyjmujących zanubrutynib w porównaniu do 25,3% dla grupy z ibrutynibem.

Żaden z pacjentów nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie. W ciągu 24 miesięcy odsetek wolny od zdarzeń w przypadku pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub bardzo dobrą odpowiedzią częściową był wyższy w grupie z zanubrutynibem i wynosił 90,6% w porównaniu do 79,3% dla grupy z ibrutynibem.

Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie była niższa w grupie z zanubrutynibem i wyniosła 6,7 miesiący w porównaniu do 16,6 miesiący w grupie z ibrutynibem.

W ciągu 42 miesięcy odsetek wolny od progresji choroby wyniósł 78,3% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 69,7% dla ibrutynibu.

W ciągu 42 miesięcy oszacowane przeżycie całkowite wyniosło 87,5% w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do 85,2% dla grupy z ibrutynibem.

W okresie obserwacji w badaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediany czasu przeżycia całkowitego w obydwu analizowanych grupach.

### Bezpieczeństwo

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (zgłaszanych u >20% pacjentów) w ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji w grupie pacjentów leczonych zanubrutynibem należały: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, skurcze mięśni, stłuczenia, bóle stawów i zmęczenie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących ibrutynib były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, skurcze mięśni, bóle stawów, nadciśnienie, obrzęki obwodowe, krwawienie z nosa, migotanie przedsionków oraz kaszel. **Istotnie statystycznie rzadziej w grupie z zanubrutynibem odnotowano: skurcze mięśni, migotanie przedsionków, zapalenie płuc, zapalenie płuc  $\geq 3$ . Stopnia oraz omdlenia, w porównaniu do ibrutynibu. Częstości występowania migotania/trzepotania przedsionków dowolnego stopnia i nadciśnienia  $\geq 3$  stopnia były istotnie statystycznie niższe w ramieniu zanubrutynibu. Neutropenia wystąpiła stosunkowo wcześniej, jednak częstość występowania zmniejszała się z czasem u pacjentów otrzymujących zanubrutynib. Częstość występowania infekcji również zmniejszała się z czasem i w większym stopniu w ramieniu zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między dwiema analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.**

W ciągu mediany 43 miesięcy obserwacji **istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia odnotowano w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do ibrutynibu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między zanubrutynibem a ibrutynibem w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki czy zgonu.**

### 6.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem BR (synteza jakościowa)

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASPEN (analizie poddano wyniki dla kohorty 1) i jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 3 retrospektywnych badań obserwacyjnych: Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011, dotyczących schematu BR.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR w analizowanej populacji ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.



## Skuteczność

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie: całkowitego odsetka odpowiedzi (94,1% i 95,9% vs. od 79,2% i 94,6%), odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (28,4% i 45,2% vs. od 15,5% do 40,5%) oraz odsetka PFS, ocenianego w ciągu 24 miesięcy (80,5% vs. 66%).

Podobne częstości zarówno podczas stosowania zanubrutynibu jak i schematu BR odnotowano w zakresie odsetka odpowiedzi znacznej (77,5% i 82,2% vs. od 74,6% do 81,1%).

## Bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem: małopłytkowości jakiegokolwiek stopnia (9,9% vs 26,7%), neutropenii (18,2% i 28,7% vs. 38,3%), neutropenii  $\geq 3$ . Stopnia (15,6% i 18,8% vs. od 11,7% do 35,2%) oraz zapalenia płuc  $\geq 3$ . Stopnia (1,0% i 3,9% vs. 5,6%).

Nudności, gorączka jakiegokolwiek stopnia, gorączka  $\geq 3$ . Stopnia, ból głowy  $\geq 3$ . Stopnia, małopłytkowość  $\geq 3$ . Stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowywane były z podobną częstością w grupie z zanubrutynibem i w grupie przyjmującej schemat BR.

Wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. biegunki (19,5% i 20,8% vs. 6,7%), infekcji górnych dróg oddechowych (23,8% i 51,9% vs. od 1,4% do 13,3%), wysypki (12,9% i 16,9% vs. 2,8% i 6,7%) oraz bólu głowy jakiegokolwiek stopnia (14,9% i 18,2% vs. 1,7%).

### 6.2.4 Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu ze schematem DRC (synteza jakościowa)

Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu w porównaniu do schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASPEN (analizie poddano wyniki dla kohorty 1) i jednoramiennego badania klinicznego BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020), dotyczących ocenianej interwencji oraz 2 badań - jednoramiennego badania klinicznego II fazy (Dimopoulos 2007) oraz badania obserwacyjnego (Paludo 2018, Paludo 2017), dotyczących schematu DRC. Mimo, iż populacja badania Dimopoulos 2007 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej zdecydowano się uwzględnić wyniki badania ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie przeprowadzone na terenie ośrodków europejskich (Grecja). Należy jednak zwrócić uwagę na to, większa liczba pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach komparatora mogła przyczynić się do uzyskania lepszych wyników leczenia (nie stwierdzono u tej części pacjentów oporności czy nawracającej WM), w porównaniu do randomizowanego badania klinicznego zanubrutynibu - ASPEN, które obejmowało 82% pacjentów z R/R WM.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC (brak badań bezpośrednich oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator - ibrutynib) przeprowadzono syntezę jakościową.

Porównanie jakościowe wyników skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC w analizowanej populacji ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością.

### Skuteczność

Porównanie jakościowe w zakresie skuteczności zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na przewagę zanubrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych: całkowitego odsetka odpowiedzi (94,1% i 95,9% vs. 83,3% i 87,3%), odsetka odpowiedzi znacznej (77,5% i 82,2% vs. 68,1%), odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (28,4% do 45,2% vs. 4,3%), odsetka PFS, ocenianego w ciągu 24 miesięcy (80,5% vs. 53% i 67%) oraz OS w ciągu 24 miesięcy (94,1% vs. 81%). Ponadto, należy zwrócić uwagę na różnice populacyjne w badaniach zanubrutynibu i schematu DRC. Populacja pacjentów przyjmujących zanubrutynib w większości stanowiła pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie WM (78%), z kolei pacjenci leczeni DRC w większości (59%) nie byli wcześniej leczeni z powodu WM. Mimo różnicy w populacjach badań zanubrutynibu i schematu DRC, wskazującej na „łatwiejsze” leczenie pacjentów badań DRC, wyniki odnotowane w badaniach wskazały na przewagę zanubrutynibu.

### Bezpieczeństwo

Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem DRC wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem: neutropenii (18,2% i 28,7% vs. 33,3% i 39,0%) oraz małopłytkowości (9,9% vs. 6,9% i 20,0%).

Ból głowy jakiegokolwiek stopnia, ból głowy  $\geq 3$ . Stopnia, neutropenia  $\geq 3$ . Stopnia, małopłytkowość  $\geq 3$ . Stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowywane były z podobną częstością w grupie z zanubrutynibem i w grupie przyjmującej schemat DRC.

Wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu DRC zarejestrowano w zakresie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych tj. infekcji górnych dróg oddechowych (23,8% i 51,9% vs. 13,9%) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (4,0% i 13,2% vs. 1,0% i 1,4%).

## 6.2.5 Zestawienie skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu i komparatorów

W Tab. 81 oraz Tab. 82 zestawiono wyniki dotyczące odpowiednio skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu i komparatorów tj. ibrutynibu, schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC).

Porównanie zanubrutynibu z ibrutynibem oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego. Z kolei porównanie jakościowe wyników zanubrutynibu ze schematem BR oraz schematem DRC ma jedynie charakter orientacyjny i powinno być interpretowane z ostrożnością. Na uwadze należy mieć również różny okres obserwacji w poszczególnych badaniach (od 17,9 do 30,3 miesięcy w ramionach zanubrutynibu, od 7,5 do 32 miesięcy w badaniach BR oraz 23,4 i 51 miesięcy w badaniach DRC).

### Skuteczność

W wyniku analizy otrzymano następujące wyniki dotyczące skuteczności leczenia zanubrutynibu względem ibrutynibu, BR oraz DRC, w oparciu o następujące punkty końcowe:

- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR):
  - ZAN: **94,1% i 95,9%**
  - IBR: **92,9%**
  - BR: **79,2% - 94,6%**
  - DRC: **83,3% - 87,2%**
- odsetek odpowiedzi znacznej (MRR):
  - ZAN: **77,5% - 82,2%**
  - IBR: **77,8%**
  - BR: **74,6%- 81,1%**
  - DRC: **68,1%**
- odpowiedź całkowita (CR) lub bardzo dobra odpowiedź częściowa VGPR):
  - ZAN: **28,4% - 45,2%**
  - IBR: **19,2%**
  - BR: **15,5% - 40,5%**
  - DRC: **4,3% i 6,9%**
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana:
  - ZAN: nie do oszacowania
  - IBR: nie do oszacowania
  - BR: 13,2 i 58 miesięcy
  - DRC: 31 miesięcy
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek bez zdarzeń w ciągu 24 miesięcy:
  - ZAN: **80,5%**
  - IBR: b.d. (po 18 mies.: 83,8%, po 30. Mies.: 77,6%)
  - BR: **66%**
  - DRC: **53% i 67%**
- przeżycie całkowite (OS), odsetek bez zdarzeń w ciągu 24 miesięcy:
  - ZAN: **94,1%**
  - IBR: b.d. (po 18 mies.: 93%)
  - BR: b.d. (po 48 mies.: 72%)
  - DRC: **81%.**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 81. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Punkty końcowe					PFS, odsetek bez zdarzeń	OS, odsetek bez zdarzeń
			ORR	MRR	CR/VGPR	PFS, mediana			
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	94,1% (96/102)	77,5% (79/102)	28,4% (29/102)	nie do oszacowania	po 18 mies.: 85,0% (N=102), 95%CI: 75,2; 91,2 po 30 mies.: 84,9% (N=102)	po 18 mies.: 97% (N=102)	
	BGB-3111 AU-003	30,3	95,9% (70/73)	82,2% (60/73)	45,2% (33/73)	nie do oszacowania	po 24 mies.: 80,5% (N=73), 95%CI: 68,5; 88,3	po 24 mies.: 94,1% (N=73), 95%CI: 84,9; 97,7	
Ibrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	92,9% (92/99)	77,8% (77/99)	19,2% (19/99)	nie do oszacowania	po 18 mies.: 83,8% (N=99), 95%CI: 74,5; 89,9 po 30 mies.: 77,6% (N=99)	po 18 mies.: 93% (N=99)	
BR	Paludo 2018	32	94,6% (35/37)	81,1% (30/37)	40,5% (15/37)	58 mies. (N=44), 95%CI: 23; NR	po 24 mies.: 66% (N=44)	b.d.	
	Tedeschi 2015	19	80,3% (57/71)	74,6% (53/71)	15,5% (11/71)	nie do oszacowania	b.d.	po 48 mies.: 72% (N=71)	
	Treon 2011*	7,5	79,2% (19/24)	79,2% (19/24)	20,8% (5/24)	13,2 mies. (N=30)	b.d.	b.d.	
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	83,3% (60/72)	b.d.	6,9% (5/72)	b.d.	po 24 mies.: 67% (N=72)	po 24 mies.: 81% (N=72)	
	Paludo 2017	51	87,2% (41/47)	68,1% (32/47)	4,3% (2/47)	31 mies. (N=50), 95%CI: 15; 50	po 24 mies.: 53% (N=50)	b.d.	

b.d. - brak danych, BR - bedamustyna-rytuksymab, CR - odpowiedź całkowita, DRC - deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid, MRR - odsetek odpowiedzi znacznej, NR: nie osiągnięty (ang. *not reached*), PFS - przeżycie wolne od progresji, ORR- odsetek odpowiedzi całkowitej, OS - przeżycie całkowite, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa

\* w badaniu Treon 2011 uwzględniono pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

## Bezpieczeństwo

W wyniku analizy otrzymano następujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia zanubrutynibu względem ibrutynibu, BR oraz DRC, w oparciu o następujące punkty końcowe:

- neutropenia:
  - ZAN: 18,2% i 28,7%
  - IBR: 13,3%
  - BR: 38,3%
  - DRC: 33,3% i 39,0%
- małopłytkowość:
  - ZAN: 9,9%
  - IBR: 10,2%
  - BR: 26,7%
  - DRC: 6,9% i 20,0%
- biegunka:
  - ZAN: 19,5% i 20,8%
  - IBR: 31,6%
  - BR: 6,7%
  - DRC: b.d.
- infekcja górnych dróg oddechowych:
  - ZAN: 23,8% i 51,9%
  - IBR: 28,6%
  - BR: 1,4% - 13,3%
  - DRC: 13,9%
- wysypka:
  - ZAN: 12,9% i 16,9%
  - IBR: 16,3%
  - BR: 2,8% i 6,7%
  - DRC: b.d.
- nudności:
  - ZAN: 14,3% i 14,9%
  - IBR: 13,3%
  - BR: 16,7%
  - DRC: b.d.
- gorączka:

- ZAN: 12,9%
- IBR: 12,2%
- BR: 5,5% i 15,5%
- DRC: b.d.
- zapalenie płuc  $\geq 3$ . Stopnia:
  - ZAN: 1,0% - 3,9%
  - IBR: 7,1
  - BR: 5,6%
  - DRC: b.d.
- ból głowy:
  - ZAN: 14,9% - 18,2%
  - IBR: 11,2%
  - BR: 1,7%
  - DRC: 4,0% i 19,4%
- zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
  - ZAN: 4,0% - 13,2%
  - IBR: 9,2%
  - BR: b.d.
  - DRC: 1,0% i 1,4%
- zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu:
  - ZAN: 1,0% - 6,5%
  - IBR: 2,0%
  - BR: 1,4%
  - DRC: 1,4%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 82. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	Zdarzenia niepożądane ogółem									Hematologiczne Aes				Inne	
			Biegunka	Infekcja górnych dróg oddechowych	Wysypka	Nudności	Gorączka		Zapalenie płuc ≥3. Stopnia	Ból głowy		Neutropenia		Małopłytkowość		Aes prowadzące do przerwania leczenia	Aes prowadzące do zgonu
							dowolnego stopnia	≥3. Stopnia		dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia	dowolnego stopnia	≥3. Stopnia		
Zanubrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	20,8% (21/101)	23,8% (24/101)	12,9% (13/101)	14,9% (15/101)	12,9% (13/101)	2,0% (2/101)	1,0% (1/101)	14,9% (15/101)	1,0% (1/100)	28,7% (29/101)	18,8% (19/101)	9,9% (10/101)	5,9% (6/101)	4,0% (4/101)	1,0% (1/101)
	BGB-3111 AU-003†	30,3	19,5% (15/77)	51,9% (40/77)	16,9% (13/77)	14,3% (11/77)	b.d.	b.d.	3,9% (3/77)	18,2% (14/77)	2,6% (2/77)	18,2% (14/77)	15,6% (12/77)	b.d.	b.d.	13,2% (7/53)	6,5% (5/77)
Ibrutynib	ASPEN, kohorta 1	19,4	31,6% (31/98)	28,6% (28/98)	16,3% (16/98)	13,3% (13/98)	12,2% (12/98)	2,0% (2/98)	7,1% (7/98)	11,2% (11/98)	1,0% (1/98)	13,3% (13/98)	8,2% (8/98)	10,2% (10/98)	3,1% (3/98)	9,2% (9/98)	2,0% (2/98)
BR	Paludo 2018	32	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,5% (3/60)	0,0% (0/60)	b.d.	1,7% (1/60)	0,0% (0/60)	38,3% (23/60)	11,7% (7/60)	26,7% (16/60)	1,7% (1/60)	b.d.	b.d.
	Tedeschi 2015	19	b.d.	1,4% (1/71)	2,8% (2/71)	b.d.	b.d.	b.d.	5,6% (4/71)	b.d.	b.d.	b.d.	35,2% (25/71)	b.d.	b.d.	b.d.	1,4% (1/71)
	Treon 2011*	7,5	6,7% (2/30)	13,3% (4/30)	6,7% (2/30)	16,7% (5/30)	15,5% (11/71)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
DRC	Dimopoulos 2007	23,4	b.d.	13,9% (10/72)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	19,4% (14/72)	1,4% (1/72)	33,3% (24/72)	8,3% (6/72)	6,9% (5/72)	0,0% (0/72)	1,4% (1/72)	1,4% (1/72)
	Paludo 2017	51	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,0% (4/100)	0,0% (0/100)	39,0% (39/100)	20,0% (20/100)	20,0% (20/100)	7,0% (7/100)	1,0% (1/100)	b.d.

AE – zdarzenie niepożądane, b.d. – brak danych, BR – bendamustyna-rytuksymab

† dane dotyczą zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowanych u 77 pacjentów z WM leczonych 150yklofosamid150, którzy zostali włączeni do badania; wymienione zdarzenia niepożądane wystąpiły u >10% pacjentów lub, w przypadku zdarzeń ≥3. Stopnia, u >2% pacjentów, w dniu lub przed datą odcięcia danych 31 sierpnia 2019 r.

## 6.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88

Kohortę 2 randomizowanego badania klinicznego ASPEN stanowili pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, w tym 26 (92,9%) pacjentów z udokumentowanym dzikim typem mutacji MYD88 (MYD88<sup>WT</sup>) oraz 2 (7,1%) pacjentów z nieznanym statusem mutacji MYD88, wynikającym z niewystarczającej ilości aspiratu szpiku kostnego do wykrycia mutacji.

Dane literaturowe wskazują, że brak mutacji w genie MYD88 dotyczy znacznej mniejszości pacjentów z WM tj. od około 3% do 7%. U pacjentów, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego (MYD88<sup>WT</sup>) przebieg naturalny, profile genomowe i odpowiedź na leczenie różnią się od populacji z MYD88<sup>MUT</sup>, co prowadzi do tego, iż niektórzy sugerują, że stanowi to unikalną jednostkę kliniczno-patologiczną. W wytycznych klinicznych również wskazuje się na wpływ statusu mutacji genu MYD88 na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie. Według jednych z najnowszych wytycznych niemieckich z 2022 roku na skuteczność ibrutynibu i w mniejszym stopniu zanubrutynibu wpływa status mutacji genu MYD88 tj.: przy braku mutacji genu MYD88 pacjenci stosujący ibrutynib nie osiągają częściowej lub całkowitej remisji, natomiast 50% pacjentów przyjmujący zanubrutynib było w stanie osiągnąć PR lub VGPR (APD 2022, Dimopoulos 2020).

Analiza subpopulacji pacjentów stanowiących kohortę 2 badania ASPEN miała charakter eksploracyjny. Wyniki tej części badania wskazały, że monoterapia zanubrutynibem może wywołać wysokiej jakości odpowiedź na leczenie u pacjentów z MYD88<sup>WT</sup> WM. W medianie 17,9 miesięcy obserwacji całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 80,8% (21 z 26 pacjentów), odpowiedź znaczną (odpowiedź częściowa i lepsza) osiągnęło 50% (13 z 26) analizowanej populacji, a 27% (7 z 26) pacjentów osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową. Po 18 miesiącach szacunkowe wskaźniki PFS i OS wynosiły odpowiednio 68% i 88%, podczas gdy mediana DOR nie została osiągnięta. Zanubrutynib był na ogół dobrze tolerowany w analizowanej kohorcie pacjentów (pacjenci z MYD88<sup>WT</sup> WM). Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym odnotowanym u pacjentów z obecnością mutacji w genie MYD88 (kohorta 1 badania ASPEN). Infekcje stanowiły najczęściej zgłaszane zdarzenie niepożądane.

## 6.2.7 Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z dzikim typem mutacji MYD88

W kohorcie 2 badania ASPEN, w ramach długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, 10 (35,7%) pacjentów kontynuowało leczenie zanubrutynibem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 43 miesiące. [REDACTED]

W czasie mediany 42,9 miesięcy obserwacji, w kohorcie 2 badania ASPEN, 65% pacjentów leczonych zanubrutynibem uzyskało znaczną odpowiedź na leczenie, w tym 31% odpowiedź całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową. Jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED] Skumulowane odsetki odpowiedzi na leczenie wzrastały w czasie terapii zanubrutynibem. W ciągu 42 miesięcy



oszacowane PFS i OS wynosiły odpowiednio 53,8% i 83,9%. [REDACTED]

[REDACTED] Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym odnotowanym u pacjentów z obecnością mutacji w genie MYD88 (kohorta 1 badania ASPEN).

## 6.2.8 Wyniki analizy MAIC

Z uwagi na brak dowodów dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR i DRC w populacji pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, zdecydowano się dodatkowo zaprezentować porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wyniki analizy MAIC zostały przedstawione na podstawie danych z NICE. W MAIC uwzględniono jedno badanie zanubrutynibu - ASPEN, jedno schematu BR - Tedeschi 2015 oraz jedno schematu BRC - Dimopoulos 2007.

Wyniki porównania MAIC wskazują, że leczenie zanubrutynibem było związane [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z DRC.

Wyniki porównania MAIC w zakresie bezpieczeństwa wskazały na [REDACTED]

## 7 Wnioski

Wyniki porównania bezpośredniego zanubrutynibu z ibrutynibem wskazały na wyższy odsetek odpowiedzi całkowitej/bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie z zanubrutynibem. Leczenie zanubrutynibem wiązało się także z krótszym czasem do uzyskania odpowiedzi całkowitej/bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w porównaniu do ibrutynibu. Wyniki oceny jakości życia, stanowiącej eksploracyjny punkt końcowy badania, wskazały, że w większości ocen QoL zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy w odniesieniu do ibrutynibu, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie. Długoterminowa analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała, że zanubrutynib w porównaniu z ibrutynibem wiązał się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia skurczów mięśni, migotania/trzepotania przedsionków, zapalenia płuc, omdlenia i nadciśnienia. U pacjentów leczonych zanubrutynibem odnotowano większe ryzyko wystąpienia neutropenii, jednak bez większej podatności na infekcje w porównaniu z ibrutynibem. Wyniki syntezy jakościowej wskazały na przewagę zanubrutynibu nad terapią skojarzoną BR w zakresie: przeżycia wolnego od progresji choroby, całkowitego odsetka odpowiedzi oraz odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie. Podobne częstości podczas stosowania zanubrutynibu oraz schematu BR odnotowano w zakresie odsetka odpowiedzi znacznej na leczenie. Porównanie jakościowe w zakresie bezpieczeństwa zanubrutynibu ze schematem BR wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem małopłytkowości jakiegokolwiek stopnia, neutropenii jakiegokolwiek stopnia, neutropenii  $\geq 3$ . Stopnia oraz zapalenia płuc  $\geq 3$ . Stopnia. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu BR zarejestrowano w zakresie ryzyka wystąpienia biegunki, infekcji dróg oddechowych, wysypki oraz bólu głowy jakiegokolwiek stopnia.

Porównanie jakościowe zanubrutynibu z terapią skojarzoną DRC wskazało na wyższą skuteczność zanubrutynibu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka odpowiedzi znacznej oraz odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie. Wyniki syntezy jakościowej w zakresie bezpieczeństwa wskazały na mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie z zanubrutynibem neutropenii i małopłytkowości. Stosunkowo wyższe częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do schematu DRC zarejestrowano w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Wyniki analizy MAIC tj. porównania pośredniego po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (po dopasowaniu populacji) pozwoliły

[REDACTED]

Zanubrutynib, inhibitor BTK drugiej generacji, przy podobnej skuteczności do inhibitora BTK pierwszej generacji - ibrutynibu, wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa, co istotne jest zwłaszcza dla pacjentów starszych z obecnością chorób współistniejących oraz u których stosowanie ibrutynibu jest przeciwwskazane. Zanubrutynib jest także alternatywą dla innych stosowanych terapii, która może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Zwiększenie dostępności opcji terapeutycznych w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma przez wprowadzenie zanubrutynibu do praktyki klinicznej umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych zanubrutynibu

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022.

1.	„Waldenstrom Macroglobulinemia” [Mesh]	5 702
2.	Waldenstrom Macroglobulinemia [tw]	6 058
3.	Waldenstr* [tw]	7 070
4.	Macroglobulinemi* [tw]	6 677
5.	#3 AND #4	6 534
6.	„Lymphoplasmacytic lymphoma” [tw]	823
7.	Lymphoplasmacyt* [tw]	4 080
8.	lymphom* [tw]	243 654
9.	#7 AND #8	1 534
10.	„Primary Macroglobulinemia” [tw]	103
11.	Primar* [tw]	2 213 505
12.	#11 AND #4	620
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	7 500
14.	Zanubrutinib [Supplementary Concept]	87
15.	Zanubrutinib [tw]	204
16.	Brukina [tw]	2
17.	BGB-3111 [tw]	27
18.	BGB 3111 [tw]	27
19.	BGB3111 [tw]	19
20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	211
21.	#13 AND #20	40

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022.

1.	Waldenstrom Macroglobulinemia'/exp OR „Waldenstrom Macroglobulinemia“	10 424
2.	Waldenstrom Macroglobulinemia':ab,kw,ti	2 115
3.	Waldenstr*:ab,kw,ti	6 985
4.	Macroglobulinemi*:ab,kw,ti	6 086
5.	#3 AND #4	5 232
6.	Lymphoplasmacytic lymphoma':ab,kw,ti	1 542
7.	Lymphoplasmacyt*:ab,kw,ti	6 733
8.	lymphom*:ab,kw,ti	300 746
9.	#7 AND #8	2 661
10.	Primary Macroglobulinemia':ab,kw,ti	117
11.	Primar*:ab,kw,ti	2 953 376
12.	#11 AND #4	1 010
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	12 016

14.	zanubrutynib'/exp OR zanubrutynib	712
15.	Zanubrutynib:ab,kw,ti	401
16.	Brukinsa:ab,kw,ti	1
17.	BGB-3111:ab,kw,ti	113
18.	BGB 3111':ab,kw,ti	113
19.	BGB3111:ab,kw,ti	81
20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	729
21.	#13 AND #20	180

**Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022.**

1.	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	52
2.	(Waldenstrom Macroglobulinemia):ti,ab,kw	166
3.	(Waldenstr*):ab,kw,ti	230
4.	(Macroglobulinemi*):ab,kw,ti	210
5.	#3 AND #4	209
6.	(Lymphoplasmacytic lymphoma):ti,ab,kw	61
7.	(Lymphoplasmacyt*):ti,ab,kw	86
8.	(lymphom*):ti,ab,kw	13 220
9.	#7 AND #8	77
10.	(Primary Macroglobulinemia):ti,ab,kw	100
11.	(Primar*):ti,ab,kw	518 766
12.	#11 AND #4	104
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	239
14.	(Zanubrutynib):ti,ab,kw	73
15.	(Brukinsa):ti,ab,kw	0
16.	(BGB-3111):ti,ab,kw	35
17.	(BGB 3111):ti,ab,kw	35
18.	BGB3111:ab,kw,ti	0
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	87
20.	#13 AND #19	31

## 8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora - schemat BR

Tab. 86. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022.

1.	„Waldenstrom Macroglobulinemia”[MeSH Terms]	5 702
2.	Waldenstrom Macroglobulinemia[Text Word]	6 058
3.	Waldenstr*[Text Word]	7 070
4.	Macroglobulinemi*[Text Word]	6 677
5.	#3 AND #4	6 534
6.	„Lymphoplasmacytic lymphoma”[Text Word]	823
7.	Lymphoplasmacyt*[Text Word]	4 080
8.	lymphom*[Text Word]	243 654
9.	#7 AND #8	1 534
10.	„Primary Macroglobulinemia”[Text Word]	103
11.	Primar*[Text Word]	2 213 505
12.	#11 AND #4	620
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	7 500
14.	bendamustine[Supplementary Concept]	0
15.	bendamustine[Text Word]	1 698
16.	bendamustin[Text Word]	38
17.	cytostasan[Text Word]	24
18.	cytostasane[Text Word]	3
19.	zimet 3393[Text Word]	4
20.	cimet[Text Word]	3
21.	ribomustin[Text Word]	6
22.	treanda[Text Word]	15
23.	bendamustine hydrochloride[Text Word]	1 039
24.	IMET 3393[Text Word]	6
25.	treakisym[Text Word]	0
26.	levact[Text Word]	3
27.	SDX-105[Text Word]	3
28.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1734
29.	rituximab[Supplementary Concept]	18 030
30.	rituximab[Text Word]	29 405
31.	rituxan[Text Word]	332
32.	Truxima[Text Word]	21
33.	Ruxience[Text Word]	6
34.	MabThera[Text Word]	206
35.	IDEC-C2B8[Text Word]	64
36.	„IDEC C2B8”[Text Word]	64
37.	GP2013[Text Word]	15
38.	„GP 2013”[Text Word]	3

39.	GP-2013[Text Word]	3
40.	Reditux[Text Word]	9
41.	Rituxin[Text Word]	1
42.	Riximyo[Text Word]	4
43.	Rituzena[Text Word]	0
44.	Ritemvia[Text Word]	1
45.	Blitzima[Text Word]	0
46.	Rixathon[Text Word]	9
47.	„CD20 antibody”[Text Word]	1 452
48.	„CD-20 antibody”[Text Word]	40
49.	„CD 20 antibody”[Text Word]	40
50.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	29 857
51.	#13 AND #28 AND #50	91

Tab. 87. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022.

1.	,waldenstrom macroglobulinemia'/exp OR ,waldenstrom macroglobulinemia'	10 424
2.	,waldenstrom macroglobulinemia':ab,kw,ti	2 115
3.	waldenstr*:ab,kw,ti	6 985
4.	macroglobulinemi*:ab,kw,ti	6 086
5.	#3 AND #4	5 232
6.	'lymphoplasmacytic lymphoma':ab,kw,ti	1 542
7.	lymphoplasmacyt*:ab,kw,ti	6 733
8.	lymphom*:ab,kw,ti	300 746
9.	#7 AND #8	2 661
10.	'primary macroglobulinemia':ab,kw,ti	117
11.	primar*:ab,kw,ti	2 953 376
12.	#4 AND #11	1 010
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	12 016
14.	'bendamustine'/syn	9 406
15.	bendamustine:ab,kw,ti	5 108
16.	bendamustin:ab,kw,ti	187
17.	cytostasan:ab,kw,ti	29
18.	cytostasane:ab,kw,ti	3
19.	zimet AND 3393:ab,kw,ti	3
20.	cimet:ab,kw,ti	6
21.	ribomustin:ab,kw,ti	12
22.	treanda:ab,kw,ti	37
23.	,bendamustine hydrochloride':ab,kw,ti	93
24.	,imet 3393':ab,kw,ti	7
25.	treakisym:ab,kw,ti	0
26.	levact:ab,kw,ti	7
27.	'sdx 105':ab,kw,ti	3
28.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	9 412

29.	'rituximab'/syn	107 540
30.	rituximab:ab,kw,ti	58 404
31.	rituxan:ab,kw,ti	683
32.	truxima:ab,kw,ti	44
33.	ruxience:ab,kw,ti	2
34.	mabthera:ab,kw,ti	443
35.	'idec-c2b8':ab,kw,ti	63
36.	'idec c2b8':ab,kw,ti	63
37.	gp2013:ab,kw,ti	35
38.	'gp 2013':ab,kw,ti	25
39.	'gp-2013':ab,kw,ti	25
40.	reditux:ab,kw,ti	20
41.	rituxin:ab,kw,ti	11
42.	riximyo:ab,kw,ti	3
43.	rituzena:ab,kw,ti	0
44.	ritemvia:ab,kw,ti	2
45.	blitzima:ab,kw,ti	0
46.	rixathon:ab,kw,ti	19
47.	'cd20 antibody':ab,kw,ti	2 935
48.	'cd-20 antibody':ab,kw,ti	101
49.	'cd 20 antibody':ab,kw,ti	101
50.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	108 308
51.	#13 AND #28 AND #50	607
52.	#51 AND [embase]/lim	599

Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022.

1.	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	52
2.	(Waldenstrom Macroglobulinemia):ti,ab,kw	166
3.	(Waldenstr*):ti,ab,kw	230
4.	(Macroglobulinemi*):ti,ab,kw	210
5.	#3 AND #4	209
6.	(Lymphoplasmacytic lymphoma):ti,ab,kw	61
7.	(Lymphoplasmacyt*):ti,ab,kw	86
8.	(lymphom*):ti,ab,kw	13 220
9.	#7 AND #8	77
10.	(Primary Macroglobulinemia):ti,ab,kw	100
11.	(Primar*):ti,ab,kw	518 766
12.	#11 AND #4	104
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	239
14.	(bendamustine):ti,ab,kw	849
15.	(bendamustin):ti,ab,kw	26
16.	(cytostasan):ti,ab,kw	3
17.	(cytostasane):ti,ab,kw	0
18.	(zimet 3393):ti,ab,kw	0



19.	(cimet):ti,ab,kw	2
20.	(ribomustin):ti,ab,kw	20
21.	(treanda):ti,ab,kw	4
22.	(bendamustine hydrochloride):ti,ab,kw	199
23.	(IMET 3393):ti,ab,kw	0
24.	(treakisym):ti,ab,kw	0
25.	(levact):ti,ab,kw	27
26.	(SDX-105):ti,ab,kw	0
27.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	868
28.	(rituximab):ti,ab,kw	5 640
29.	(rituxan):ti,ab,kw	114
30.	(Truxima):ti,ab,kw	9
31.	(Ruxience):ti,ab,kw	1
32.	(MabThera):ti,ab,kw	387
33.	(IDEC-C2B8):ti,ab,kw	22
34.	(IDEC C2B8):ti,ab,kw	22
35.	(GP2013):ti,ab,kw	29
36.	(GP 2013):ti,ab,kw	186
37.	(GP-2013):ti,ab,kw	1
38.	(Reditux):ti,ab,kw	3
39.	(Rituxin):ti,ab,kw	0
40.	(Riximyo):ti,ab,kw	0
41.	(Rituzena):ti,ab,kw	0
42.	(Ritemvia):ti,ab,kw	0
43.	(Blitzima):ti,ab,kw	0
44.	(Rixathon):ti,ab,kw	7
45.	(CD20 antibody):ti,ab,kw	858
46.	(CD-20 antibody):ti,ab,kw	26
47.	(CD 20 antibody):ti,ab,kw	163
48.	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	6 271
49.	#13 AND #27 AND #48	22

## 8.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora - schemat DRC

Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022.

1.	„Waldenstrom Macroglobulinemia”[MeSH Terms]	5 702
2.	Waldenstrom Macroglobulinemia[Text Word]	6 058
3.	Waldenstr*[Text Word]	7 070
4.	Macroglobulinemi*[Text Word]	6 677
5.	#3 AND #4	6 534
6.	„Lymphoplasmacytic lymphoma”[Text Word]	823
7.	Lymphoplasmacyt*[Text Word]	4 080
8.	lymphom*[Text Word]	243 654
9.	#7 AND #8	1 534
10.	„Primary Macroglobulinemia”[Text Word]	103
11.	Primar*[Text Word]	2 213 505
12.	#11 AND #4	620
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	7 500
14.	Dexamethasone[MeSH Terms]	55 014
15.	Dexamethasone[Text Word]	78 974
16.	Methylfluorprednisolone[Text Word]	3
17.	Hexadecadrol[Text Word]	38
18.	Decameth[Text Word]	2
19.	Decaspray[Text Word]	2
20.	Dexasone[Text Word]	17
21.	Dexone[Text Word]	4
22.	Decadron[Text Word]	147
23.	Dexamethazone[Text Word]	206
24.	Dexpak[Text Word]	2
25.	Maxidex[Text Word]	31
26.	Millicorten[Text Word]	7
27.	Oradexon[Text Word]	10
28.	Decaject[Text Word]	2
29.	“Decaject-L.A.”[Text Word]	2
30.	“Decaject L.A.”[Text Word]	2
31.	Hexadrol[Text Word]	9
32.	Dexamethasone Intenso[Text Word]	2
33.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	79 186
34.	rituximab[Supplementary Concept]	18 030
35.	rituximab[Text Word]	29 405
36.	rituxan[Text Word]	332
37.	Truxima[Text Word]	21
38.	Ruxience[Text Word]	6

39.	MabThera[Text Word]	206
40.	IDEC-C2B8[Text Word]	64
41.	„IDEC C2B8”[Text Word]	64
42.	GP2013[Text Word]	15
43.	„GP 2013”[Text Word]	3
44.	GP-2013[Text Word]	3
45.	Reditux[Text Word]	9
46.	Rituxin[Text Word]	1
47.	Riximyo[Text Word]	4
48.	Rituzena[Text Word]	0
49.	Ritemvia[Text Word]	1
50.	Blitzima[Text Word]	0
51.	Rixathon[Text Word]	9
52.	„CD20 antibody”[Text Word]	1 452
53.	„CD-20 antibody”[Text Word]	40
54.	„CD 20 antibody”[Text Word]	40
55.	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	29 857
56.	cyclophosphamide[MeSH Terms]	56 674
57.	cyclophosphamide[Text Word]	75 527
58.	Cyclophosphamid[Text Word]	146
59.	Sendoxan[Text Word]	3
60.	B-518[Text Word]	12
61.	„B 518”[Text Word]	12
62.	B518[Text Word]	6
63.	„Cyclophosphamide Anhydrous”[Text Word]	1
64.	“Cyclophosphamide, @-Isomer”[Text Word]	0
65.	“Cyclophosphamide, (S)-Isomer”[Text Word]	0
66.	Cytophosphane[Text Word]	1
67.	„Cyclophosphamide Monohydrate”[Text Word]	27
68.	Cytophosphan[Text Word]	1
69.	Cytoxan[Text Word]	763
70.	Endoxan[Text Word]	474
71.	Neosar[Text Word]	24
72.	NSC-26271[Text Word]	99
73.	„NSC 26271”[Text Word]	99
74.	NSC26271[Text Word]	90
75.	Procytox[Text Word]	4
76.	Cyclophosphane[Text Word]	237
77.	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	79 673
78.	#13 AND #33 AND #55 AND #77	56

Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022.

1.	‚waldenstrom macroglobulinemia’/exp OR ‚waldenstrom macroglobulinemia’	10 424
----	--	--------

2.	,waldenstrom macroglobulinemia':ab,kw,ti	2 115
3.	waldenstr*:ab,kw,ti	6 985
4.	macroglobulinemi*:ab,kw,ti	6 086
5.	#3 AND #4	5 232
6.	'lymphoplasmacytic lymphoma':ab,kw,ti	1 542
7.	lymphoplasmacyt*:ab,kw,ti	6 733
8.	lymphom*:ab,kw,ti	300 746
9.	#7 AND #8	2 661
10.	'primary macroglobulinemia':ab,kw,ti	117
11.	primar*:ab,kw,ti	2 953 376
12.	#4 AND #11	1 010
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #12	12 016
14.	'dexamethasone' /syn	199 083
15.	dexamethasone:ab,kw,ti	91 239
16.	methylfluorprednisolone:ab,kw,ti	1
17.	hexadecadrol:ab,kw,ti	40
18.	decameth:ab,kw,ti	0
19.	decaspray:ab,kw,ti	1
20.	dexasone:ab,kw,ti	14
21.	dexone:ab,kw,ti	2
22.	decadron:ab,kw,ti	372
23.	dexamethazone:ab,kw,ti	413
24.	dexpak:ab,kw,ti	0
25.	maxidex:ab,kw,ti	41
26.	millicorten:ab,kw,ti	5
27.	oradexon:ab,kw,ti	11
28.	decaject:ab,kw,ti	0
29.	'decaject-l.a.':ab,kw,ti	0
30.	'decaject l.a.':ab,kw,ti	0
31.	hexadrol:ab,kw,ti	7
32.	dexamethasone AND intensol:ab,kw,ti	1
33.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	199 083
34.	'rituximab' /syn	107 540
35.	rituximab:ab,kw,ti	58 404
36.	rituxan:ab,kw,ti	683
37.	truxima:ab,kw,ti	44
38.	ruxience:ab,kw,ti	2
39.	mabthera:ab,kw,ti	443
40.	'idec-c2b8':ab,kw,ti	63
41.	'idec c2b8':ab,kw,ti	63
42.	gp2013:ab,kw,ti	35
43.	'gp 2013':ab,kw,ti	25
44.	'gp-2013':ab,kw,ti	25
45.	reditux:ab,kw,ti	20
46.	rituxin:ab,kw,ti	11
47.	riximyo:ab,kw,ti	3

48.	rituzena:ab,kw,ti	0
49.	ritemvia:ab,kw,ti	2
50.	blitzima:ab,kw,ti	0
51.	rixathon:ab,kw,ti	19
52.	'cd20 antibody':ab,kw,ti	2 935
53.	'cd-20 antibody':ab,kw,ti	101
54.	'cd 20 antibody':ab,kw,ti	101
55.	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	108 308
56.	'cyclophosphamide' /syn	258 516
57.	cyclophosphamide:ab,kw,ti	86 768
58.	cyclophosphamid:ab,kw,ti	364
59.	sendoxan:ab,kw,ti	4
60.	'b 518':ab,kw,ti	17
61.	'b 518':ab,kw,ti	17
62.	b518:ab,kw,ti	9
63.	'cyclophosphamide anhydrous':ab,kw,ti	1
64.	'cyclophosphamide, @-isomer':ab,kw,ti	0
65.	'cyclophosphamide, (S)-isomer':ab,kw,ti	0
66.	'cytophospane':ab,kw,ti	2
67.	'cyclophosphamide monohydrate':ab,kw,ti	28
68.	'cytophosphan':ab,kw,ti	1
69.	'cytoxan':ab,kw,ti	1 373
70.	endoxan:ab,kw,ti	706
71.	neosar:ab,kw,ti	25
72.	'nsc 26271':ab,kw,ti	107
73.	'nsc 26271':ab,kw,ti	107
74.	nsc26271:ab,kw,ti	44
75.	procytox:ab,kw,ti	2
76.	cyclophosphane:ab,kw,ti	210
77.	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	258 516
78.	#13 AND #33 AND #55 AND #77	508
79.	#78 AND [embase]/lim	505

Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022.

1.	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	52
2.	(Waldenstrom Macroglobulinemia):ti,ab,kw	166
3.	(Waldenstr*):ti,ab,kw	230
4.	(Macroglobulinemi*):ti,ab,kw	210
5.	#3 AND #4	209
6.	(Lymphoplasmacytic lymphoma):ti,ab,kw	61
7.	(Lymphoplasmacyt*):ti,ab,kw	86
8.	(lymphom*):ti,ab,kw	13 220
9.	#7 AND #8	77

10.	(Primary Macroglobulinemia):ti,ab,kw	100
11.	(Primar*):ti,ab,kw	518 766
12.	#11 AND #4	104
13.	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10 OR #12	239
14.	(Dexamethasone):ti,ab,kw	14 177
15.	(Methylfluorprednisolone):ti,ab,kw	0
16.	(Hexadecadrol):ti,ab,kw	5
17.	(Decameth):ti,ab,kw	0
18.	(Decaspray):ti,ab,kw	0
19.	(Dexasone):ti,ab,kw	1
20.	(Dexone):ti,ab,kw	0
21.	(Decadron):ti,ab,kw	40
22.	(Dexamethazone):ti,ab,kw	73
23.	(Dexpak):ti,ab,kw	0
24.	(Maxidex):ti,ab,kw	31
25.	(Millicorten):ti,ab,kw	0
26.	(Oradexon):ti,ab,kw	10
27.	(Decaject):ti,ab,kw	0
28.	(Decaject-L.A.):ti,ab,kw	0
29.	(Decaject L.A.):ti,ab,kw	0
30.	(Hexadrol):ti,ab,kw	3
31.	(Dexamethasone Intensol):ti,ab,kw	0
32.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	14 225
33.	(rituximab):ti,ab,kw	5640
34.	(rituxan):ti,ab,kw	114
35.	(Truxima):ti,ab,kw	9
36.	(Ruxience):ti,ab,kw	1
37.	(MabThera):ti,ab,kw	387
38.	(IDEC-C2B8):ti,ab,kw	22
39.	(IDEC C2B8):ti,ab,kw	22
40.	(GP2013):ti,ab,kw	29
41.	(GP 2013):ti,ab,kw	186
42.	(GP-2013):ti,ab,kw	1
43.	(Reditux):ti,ab,kw	3
44.	(Rituxin):ti,ab,kw	0
45.	(Riximyo):ti,ab,kw	0
46.	(Rituzena):ti,ab,kw	0
47.	(Ritemvia):ti,ab,kw	0
48.	(Blitzima):ti,ab,kw	0
49.	(Rixathon):ti,ab,kw	7
50.	(CD20 antibody):ti,ab,kw	858
51.	(CD-20 antibody):ti,ab,kw	26
52.	(CD 20 antibody):ti,ab,kw	163
53.	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	6 271
54.	(cyclophosphamide):ti,ab,kw	12 951

55.	(Cyclophosphamid):ti,ab,kw	60
56.	(Sendoxan):ti,ab,kw	12
57.	(B-518):ti,ab,kw	3
58.	(B 518):ti,ab,kw	325
59.	(B518):ti,ab,kw	1
60.	(Cyclophosphamide Anhydrous):ti,ab,kw	4
61.	(Cyclophosphamide, R-Isomer):ti,ab,kw	0
62.	(Cyclophosphamide, S-Isomer):ti,ab,kw	0
63.	(Cytosphosphane):ti,ab,kw	0
64.	(Cyclophosphamide Monohydrate):ti,ab,kw	36
65.	(Cytosphosphan):ti,ab,kw	0
66.	(Cytoxan):ti,ab,kw	194
67.	(Endoxan):ti,ab,kw	105
68.	(Neosar):ti,ab,kw	8
69.	(NSC-26271):ti,ab,kw	20
70.	(NSC 26271):ti,ab,kw	20
71.	(NSC26271):ti,ab,kw	1
72.	(Procytox):ti,ab,kw	0
73.	(Cyclophosphane):ti,ab,kw	2
74.	#54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73	13 399
75.	#13 AND #32 AND #53 AND #74	21

## 8.4 Kryteria Cook’a

Tab. 92. Kryteria Cook’a (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	



## 8.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efek- tów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 8.6 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 94. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Kod badania
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (p.. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	liczba punktów/8

## **8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych**

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Tam 2022	Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R ep.np. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. <i>Blood Adv</i> 2022;6(4):1296-308.	brak cech przeglądu systematycznego (niespełnienie kryteriów systematyczności wg kryteriów Cook'a)
Lim 2020	Lim KJC, Tam CS. Zanubrutinib for the treatment of Waldenström Macroglobulinemia. <i>Expert Rev Hematol</i> 2020;13(12):1303-10.	artykuł przeglądowy

## 8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych zanubrutynibu

Kod badania	Referencja
ASPEN	<p>Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020;29;136(18):2038-50.</p> <p>Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Lee HP et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. <i>Blood Adv</i> 2020;4(23):6009-18.</p> <p>Tam CSL, Garcia-Sanz R, Opat Sp.t al. ASPEN: Long-term follow-up results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBR) in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM). <i>Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Meeting Abstract</i> 2022.</p>
BGB-3111 AU-003	Trotman J, Opat S, Gottlieb D et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. <i>Blood</i> 2020;136(18):2027-37.

## 8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych zanubrutynibu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
An 2021	An G, Zhou D, Cheng S et al. A Phase II Trial of the Bruton Tyrosine-Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia. <i>Clin Cancer Res</i> 2021;27(20):5492-501.	nieadekwatna populacja
Buske 2021a	Buske C, Dimopoulos M, Opat S et al. ASPEN: Results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib versus ibrutinib for patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM). <i>Oncology Research and Treatment</i> 2021;44 SUPPL 2:107-108	abstrakt konferencyjny
Buske 2021b	Buske C, Dimopoulos M, Sanz G et al. Updated results of the aspen trial from a cohort of patients with wild-type myd88 waldenström macroglobulinemia (myd88wt wm). <i>Oncology Research and Treatment</i> 2021;44 SUPPL 2:153	abstrakt konferencyjny
Buske 2017	Buske C, LeBlond V, Novotny W et al. A head-to-head phase 3 study comparing BGB-3111 and ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Hematological Oncology</i> 2017;35:422-423.	abstrakt konferencyjny
Trotman 2017	Trotman J, Opat S, Marlton P et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor BGB-3111 demonstrates high very good partial response (VGPR) rate in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM). <i>Hematological Oncology</i> 2017;35:70-71.	abstrakt konferencyjny

## 8.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych komparatorów

Kod badania	Referencja
<b>Schemat BR</b>	
Paludo 2018	Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(8):1417-25.
Tedeschi 2015	Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2015;56(9):2637-42.
Treon 2011	Treon SP, Hanzis C, Tripsas C et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2011;11(1):133-5.
<b>Schemat DRC</b>	
Dimopoulos 2007	Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(22):3344-9.
Paludo 2017	Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Br J Haematol.</i> 2017;179(1):98-105.
Paludo 2018	Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(8):1417-25.



## 8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych komparatorów

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
<b>Schemat BR</b>		
Abeykoon 2021	Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. <i>Am J Hematol.</i> 2021;96(8):945-53.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Burke 2016	Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2016 Apr;16(4):182-190.e1.	Liczba pacjentów z WM < 25
Buske 2018	Buske C, Sadullah S, Kastritis E et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. <i>The Lancet Haematology.</i> 2018;5(7):e299-e309.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu BR
Castillo 2018	Castillo JJ, Gustine JN, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2018;181(1):77-85.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Castillo 2020	Castillo JJ, Gustine JN, Keezer A et al. Deepening of response after completing rituximab-containing therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>American Journal of Hematology.</i> 2020;95(4):372-8.	Niewłaściwa interwencja - badanie dotyczące terapii podtrzymującej
Chien 2021	Chien HC, Morreall D, Patil V, Rasmussen KM, Yong C, Li C, et al. Treatment patterns and outcomes in a nationwide cohort of older and younger veterans with waldenström macroglobulinemia, 2006-2019. <i>Cancers.</i> 2021;13(7).	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Dimopoulos 2020	Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, Trnenyp. et np. Zanubrutynib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: A substudy of the phase 3 ASPEN trial. <i>Blood Advances.</i> 2020;4(23):6009-18.	Niewłaściwa interwencja
Gafter-Gvili 2016	Gafter-Gvili A, Ribakovsky E, Mizrap. N et np. Infections associated with bendamustine containing regimens in hematological patients: A retrospective multi-center study. <i>Leukemia and Lymphoma.</i> 2016;57(1):63-9.	Liczba pacjentów z WM < 25
Hensel 2012	Hensel M, Brust J, Plöger C et al. Excellent long-term survival of 170 patients with Waldenström's macroglobulinemia treated in private oncology practices and a university hospital. <i>Annals of Hematology.</i> 2012;91(12):1923-8.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu BR
Ishizawa 2016	Ishizawa K, Ogura M, Marup.ma D et np. Phase II trial of bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or elderly mantle cell lymphoma in Japan. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2016;34.	Populacja japońska
Isono 2016	Isono N, Imai Y, Watanabe A et al. Cytomegalovirus reactivation in low-grade B-cell lymphoma patients treated with bendamustine. <i>Leukemia and Lymphoma.</i> 2016;57(9):2204-7.	List do redakcji
Kang 2018	Kang J, Hong JY, Suh C. Clinical features and survival outcomes of patients with lymphoplasmacytic lymphoma, including non-IgM type, in Korea: A single-center experience. <i>Blood Research.</i> 2018;53(3):189-97.	Populacja koreańska
Klodzińska 2013	Klodzinska S, Vos JMI, Kersten MJ, Wijermans P, Minnema MC. A survey on diagnostic methods and treatment	Niewłaściwa interwencja - badanie oceniające

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	strategies used in patients with Waldenström's macroglobulinaemia in the Netherlands. <i>Netherlands Journal of Medicine</i> . 2013;71(2):90-6.	metody diagnostyczne i strategie leczenia wśród lekarzy
Knauf 2020	Knauf W, Abenhardt W, Slawik HR et al. Rare lymphomas in routine practice—Treatment and outcome in Waldenström's macroglobulinaemia in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. <i>Hematological Oncology</i> . 2020;38(3):344-52.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu BR
Laribi 2019	Laribi K, Poulain S, Willems L et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). <i>Br J Haematol</i> . 2019;186(1):146-9.	Manuskrypt
Lee 2014	Lee HS, Kim K, p.oon DH et np. Clinical factors associated with response or survival after chemotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia in Korea. <i>BioMed Research International</i> . 2014;2014.	Populacja koreańska
Martin 2017	Martin P, Chen Z, Cheson BD et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. <i>Br J Haematol</i> . 2017;178(2):250-6.	Liczba pacjentów z WM < 25
Merchionne 2011	Merchionne F, Procaccio P, Dammacco F. Waldenström's macroglobulinemia. An overview of its clinical, biochemical, immunological and therapeutic features and our series of 121 patients collected in a single center. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2011;80(1):87-99.	Niewłaściwa interwencja - przegląd dostępnych opcji terapeutycznych i cech klinicznych pacjentów z WM
Merli 2020	Merli M, Luminari S, Farina L et al. Stem cell mobilization after bendamustine in indolent lymphomas: a multicenter study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2020;55(12):2350-3.	Liczba pacjentów z WM < 25
Olszewski 2016	Olszewski AJ, Treon SP, Castillo JJ. Evolution of Management and Outcomes in Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Analysis. <i>Oncologist</i> . 2016;21(11):1377-86.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu BR
Penne 2017	Penne M, Sarraf Yazdy M, Nair KS, Cheson BD. Extended Follow-up of Patients Treated With Bendamustine for Lymphoid Malignancies. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2017;17(10):637-44.	Liczba pacjentów z WM < 25
Ribes 2018	Ribes D, Hachem HEL, Oberic L et al. Bendamustine plus rituximab for indolent B-cell lymphoma of renal significance. <i>Am J Hematol</i> . 2018;93(3):356-62.	Liczba pacjentów z WM < 25
Rule 2022	Rule S, Barreto WG, Briones J et al. Efficacy and safety assessment of prolonged maintenance with subcutaneous rituximab in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: Results of the phase III MabCute study. <i>Haematologica</i> . 2022;107(2):500-9.	Brak wyników dla podtypu NHL (WM) i rodzaju terapii (BR)
Rummel 2005	Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2005;23(15):3383-9.	Liczba pacjentów z WM < 25
Rummel 2013	Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, 177yklofosfa, phase 3 non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.	Liczba pacjentów z WM < 25
Rummel 2016	Rummel M, Kaiser U, Balser C et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, 177yklofosfa, open-label, non-inferiority phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Jan;17(1):57-66.	Liczba pacjentów z WM < 25

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Sarlo 2020	Sarlo KM, Dixon BN, Ni A, Straus DJ. Incidence of infectious complications with the combination of bendamustine and an anti-CD20 monoclonal antibody*. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2020;61(2):364-9.	Liczba pacjentów z WM < 25
Schmidt 2011	Schmidt C, Fetscher S, Görg C et al. Treatment of indolent lymphoma in Germany - Results of a representative population-based survey. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2011;11(2):204-11.	Liczba pacjentów z WM otrzymujących schemat BR w drugiej linii leczenia < 25
Varettoni 2020	Varettoni M, Ferrari A, Frustaci AM et al. Younger patients with Waldenström Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. <i>American Journal of Hematology</i> . 2020;95(12):1473-8.	Niewłaściwa interwencja.
Weide 2013	Weide R, Feiten S, Friesenhahn V et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2013;54(8):1640-6.	Populacja B-komórkowych chłoniaków nie-Hodgkina ogółem
<b>Schemat DRC</b>		
Abeykoon 2021	Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. <i>Am J Hematol</i> . 2021;96(8):945-53.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Amaador 2022	Amaador K, Kersten MJ, Visser O et al. Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. <i>British Journal of Haematology</i> . 2022;196(3):660-9.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Banwait 2015	Banwait R, Aljawai Y, Cp.puccio J et np. Extramedullary Waldenström macroglobulinemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 2015;90(2):100-4.	Liczba pacjentów z WM otrzymujących schemat DRC < 25
Barakat 2011	Barakat FH, Medeiros LJ, Wie EX et al. Residual monotypic plasma cells in patients with waldenström macroglobulinemia after therapy. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> . 2011;135(3):365-73.	Niewłaściwa interwencja
Buske 2018	Buske C, Sadullah S, Kastiris E et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. <i>The Lancet Haematology</i> . 2018;5(7):e299-e309.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu DRC
Cao 2021	Cao XX, Yi SH, Jiang ZX et al. Treatment and outcome patterns of patients with Waldenström's macroglobulinemia: a large, multicenter retrospective review in China. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2021;62(11):2657-64.	Populacja chińska
Castillo 2018	Castillo JJ, Gustine JN, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. <i>Br J Haematol</i> . 2018;181(1):77-85.	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Castillo 2020	Castillo JJ, Gustine JN, Keezer A et al. Deepening of response after completing rituximab-containing therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 2020;95(4):372-8.	Niewłaściwa interwencja - badanie dotyczące terapii podtrzymującej
Cheson 2010	Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van Der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2010;10(6):452-7.	Niewłaściwa interwencja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Chien 2021	Chien HC, Morreall D, Patil V, Rasmussen KM, Yong C, Li C, et al. Treatment patterns and outcomes in a nationwide cohort of older and younger veterans with waldenström macroglobulinemia, 2006-2019. <i>Cancers</i> . 2021;13(7).	Pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do chemioimmunoterapii
Durot 2017	Durot E, Tomowiak C, Michallet AS et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). <i>British Journal of Haematology</i> . 2017;179(3):439-48.	Liczba pacjentów z WM otrzymujących schemat DRC < 25
Guidez 2018	Guidez S, Labreuche J, Drumez E et al. Onsets of progression and second treatment determine survival of patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia. <i>Blood Advances</i> . 2018;2(22):3102-11.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu DRC - wyniki ogółem dla linii leczenia
Hensel 2012	Hensel M, Brust J, Plöger C et al. Excellent long-term survival of 170 patients with Waldenström's macroglobulinemia treated in private oncology practices and a university hospital. <i>Annals of Hematology</i> . 2012;91(12):1923-8.	Niewłaściwa interwencja
Kang 2018	Kang J, Hong JY, Suh C. Clinical features and survival outcomes of patients with lymphoplasmacytic lymphoma, including non-IgM type, in Korea: A single-center experience. <i>Blood Research</i> . 2018;53(3):189-97.	Populacja koreańska
Knauf 2020	Knauf W, Abenhardt W, Slawik HR et al. Rare lymphomas in routine practice—Treatment and outcome in Waldenström's macroglobulinaemia in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. <i>Hematological Oncology</i> . 2020;38(3):344-52.	Brak wyników skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla schematu DRC
Kumar 2021	Kumar S, Sanjeev, Rahman K et al. Waldenström Macroglobulinemia: Clinico-pathological Profile and Treatment Outcomes of Patients from a Tertiary Care Centre of North India. <i>Indian J Hematol Blood Transfus</i> . 2021;37(3):386-90.	Populacja indyjska
Lee 2014	Lee HS, Kip.K, Yoon DH et np. Clinical factors associated with response or survival after chemotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia in Korea. <i>BioMed Research International</i> . 2014;2014.	Populacja koreańska
Merchionne 2011	Merchionne F, Procaccio P, Dammacco F. Waldenström's macroglobulinemia. An overview of its clinical, biochemical, immunological and therapeutic features and our series of 121 patients collected in a single center. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2011;80(1):87-99.	Niewłaściwa interwencja - przegląd dostępnych opcji terapeutycznych i cech klinicznych pacjentów z WM
Patkar 2015	Patkar N, Subramanian Pp. Deshpande P et np. MYD88 mutant lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia has distinct clinical and pathological features as compared to its mutation negative counterpart. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 2015;56(2):420-5.	Niewłaściwa interwencja
Saito 2017	Saito A, Isoda A, Kojima M et al. Retrospective analysis of prognostic factors for Waldenström macroglobulinemia: a multicenter cooperative study in Japan. <i>International Journal of Hematology</i> . 2017;106(5):681-90.	Populacja japońska
Treon 2011a	Treon SP, Hanzis C, Manning RJ et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. <i>British Journal of Haematology</i> . 2011;154(3):357-62.	Niewłaściwa interwencja - terapia skojarzona z rytuksymabem ogółem
Won 2010	Won YW, Kim SJ, Kim K, Ko YH, Kim WS. Clinical features and treatment outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma: A single center experience in Korea. <i>Annals of Hematology</i> . 2010;89(10):1011-8.	Populacja koreańska

## 8.13 Charakterystyka populacji badania ASPEN z podziałem na pacjentów z RR oraz TN WM

Tab. 95. Porównanie charakterystyki pacjentów z randomizowanego badania klinicznego ASPEN włączonego do opracowania.

Analizowana cecha	ASPEN, kohorta 1				ASPEN, kohorta 2		BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	
	R/R		TN		R/R	TN	R/R	TN
	Ibrutynib (N=81)	Zanubrutynib (N=83)	Ibrutynib (N=18)	Zanubrutynib (N=19)	Zanubrutynib (N=77)	Zanubrutynib (N=5)	Zanubrutynib (N=53)	Zanubrutynib (N=24)
Wiek, mediana (min; max), lata	69 (52; 90)	69 (45; 87)	72 (38; 89)	74 (50; 81)	71 (39; 87)	81 (71; 87)	68 (45; 87)	65 (40; 87)
Wiek >75 lat, n (%)	16 (20)	27 (33)	6 (33)	7 (37)	8 (35)	4 (80)	13 (24,5)	3 (12,5)
Płeć męska, n (%)	53 (65)	58 (70)	12 (67)	11 (58)	11 (48)	3 (60)	45 (85)	16 (67)
Stopień sprawności wg ECOG								
0/1	76 (94)	78 (94)	16 (89)	18 (95)	20 (87)	4 (80)	50 (94)	24 (100)
2	5 (6)	5 (6)	2 (11)	1 (5)	3 (13)	1 (20)	3 (6)	0 (0)
Kategoria prognostyczna na początku badania, zgodnie z IPSS*, n (%)								
Niskie ryzyko	12 (15)	16 (19)	1 (6)	1 (5)	5 (22)	0	-	-
Średnie ryzyko	34 (42)	30 (36)	8 (44)	8 (42)	8 (35)	3 (60)	-	-
Wysokie ryzyko	35 (43)	37 (45)	9 (50)	10 (53)	10 (44)	2 (40)	-	-
Czas od wstępnej diagnozy, mediana (min, max), lata	5,9 (0,1; 25)	5,3 (0,1; 23)	1,7 (0,1; 17)	0,5 (0,1; 9)	4,0 (0,5; 20,3)	1,5 (0,1; 12,4)	-	-
Wcześniejsze linie leczenia, mediana (min, max), n	1 (1; 6)	1 (1; 8)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (1, 5)	0 (0,0)	2 (1-8)	-
0, n (%)	0	0	18 (100)	19 (100)	0	5 (100)	-	-
1-3, n (%)	74 (91)	76 (92)	0	0	20 (87)	0	-	-
>3, n (%)	7 (9)	7 (8)	0	0	3 (13)	0	-	-
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych, n (%)	1 (1)	3 (4)	0	0	1 (4)	0	-	-

Analizowana cecha	ASPEN, kohorta 1				ASPEN, kohorta 2		BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	
	R/R		TN		R/R	TN	R/R	TN
	Ibrutynib (N=81)	Zanubrutynib (N=83)	Ibrutynib (N=18)	Zanubrutynib (N=19)	Zanubrutynib (N=77)	Zanubrutynib (N=5)	Zanubrutynib (N=53)	Zanubrutynib (N=24)
IgM, mediana (min, max), g/L	33,4 (2,4; 108)	30,4 (5,8; 73)	36,8 (9,9; 100)	35,7 (8,1; 87)	28,5 (5,6; 69,9)	36,1 (13,8; 73,4)	29,4 (1,2; 88,5)	43,9 (5,3; 91,9)
≥40	30 (37)	288 (34)	8 (44)	8 (42)	6 (26)	2 (40)	11 (21)	13 (54)
<40	50 (62)	55 (66)	10 (56)	11 (58)	17 (74)	2 (40)	-	-
brak danych	1 (1)	0	0	0	0	1 (20)	-	-
Mikroglubulina B-2, mediana (min, max), mg/L	4,2 (1,7; 13,6)	4,1 (1,6; 21,7)	4,1 (1,8; 10,3)	4,7 (2,1; 12,1)	3,8 (1,7; 13,7)	3,7 (2,2; 8,1)	-	-
>3 mg/L, n (%)	60 (74)	62 (75)	14 (78)	13 (68)	17 (74)	3 (60)	-	-
Genotyp MYD88†/CXCR4								
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>WT</sup>	73 (90)	73 (88)	17 (94)	18 (95)	-	-	26 (49,1)	14 (58,3)
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>WHIM</sup>	8 (10)	10 (12)	0 (0)	1 (5)	-	-	7 (13,2)	4 (16,7)
MYD88 <sup>L265P</sup> /CXCR4 <sup>UNK††</sup>	0	0	1 (6)	0	-	-	5 (9,4)	2 (8,3)
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>WT</sup>	-	-	-	-	18 (78)	5 (100)	8 (15,1)	3 (12,5)
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>WHIM</sup>	-	-	-	-	1 (4)	0	-	-
MYD88 <sup>WT</sup> /CXCR4 <sup>UNK</sup>	-	-	-	-	2 (9)	0	-	-
MYD88 <sup>UNK</sup> /CXCR4 <sup>UNK</sup>	-	-	-	-	2 (9)	0	-	-
Zajęcie szpiku kostnego, n(%)	72 (89)	77 (93)	17 (94)	19 (100)	22 (96)	4 (80)	-	-
Komórki nowotworowe, mediana (min, max), %	60 (0; 90)	60 (0; 90)	70 (8; 90)	70 (10; 90)	25 (0, 90)	13 (0, 70)	27,5 (0, 94)	42,5 (10, 95)
Choroba pozaszpikowa**, n (%)	58 (72)	64 (77)	15 (83)	17 (90)	17 (74)	4 (80)	-	-
Limfadenopatia	53 (65)	63 (76)	14 (78)	16 (84)	16 (70)	4 (80)	26 (49)	13 (54)
Splenomegalia	10 (12)	14 (17)	3 (17)	3 (16)	5 (22)	1 (20)	17 (32)	9 (38)
Inne†	3 (4)	0	0	1 (5)	0	0	-	-
Cytopenie krwi obwodowej								

Analizowana cecha	ASPEN, kohorta 1				ASPEN, kohorta 2		BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020)	
	R/R		TN		R/R	TN	R/R	TN
	Ibrutynib (N=81)	Zanubrutynib (N=83)	Ibrutynib (N=18)	Zanubrutynib (N=19)	Zanubrutynib (N=77)	Zanubrutynib (N=5)	Zanubrutynib (N=53)	Zanubrutynib (N=24)
Hemoglobina $\leq 110$ g/L	43 (53)	51 (61)	10 (56)	16 (84)	12 (52)	3 (60)	32 (60)	14 (58)
Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$	12 (15)	10 (12)	0	2 (11)	3 (13)	0	-	-
Bezwzględna liczba neutrofilii $\leq 1,5 \times 10^9/L$	7 (9)	8 (10)	0	3 (16)	0	1 (20)	-	-

IPSS - Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy

\* pacjentom przypisano 1 punkt za każdą z następujących cech wyjściowych: wiek  $>65$  lat; hemoglobina  $\leq 11,5$  g/dl; liczba płytek  $\leq 100 \times 10^9/L$ ; poziom mikroglobuliny B-2  $>3$  mg/L; oraz poziomy paraproteiny M  $>7,0$  g/dL. Pacjenci z wynikiem 0 lub 1 (z wyjątkiem wieku) zostali przypisani do kategorii niskiego ryzyka, ci w wieku  $>65$  lat lub z wynikiem 2 zostali przypisani do kategorii średniego ryzyka. a pacjenci z wynikiem  $\geq 3$  przypisano do kategorii wysokiego ryzyka. Poziomy paraproteiny M oznaczono ilościowo metodą elektroforezy białek surowicy

\*\* na podstawie badań obrazowych, ocenianych w niezależnym przeglądzie; powiększenie węzłów chłonnych zdefiniowano jako obecność 1 węzła chłonnego o dłuższej osi 1,5 cm lub innych zmian pozawęzłowych z krótką osią 1,0 cm; splenomegalia została zdefiniowana jako długość śledziony (od czaszki do ogona) wynosząca 0,13 cm

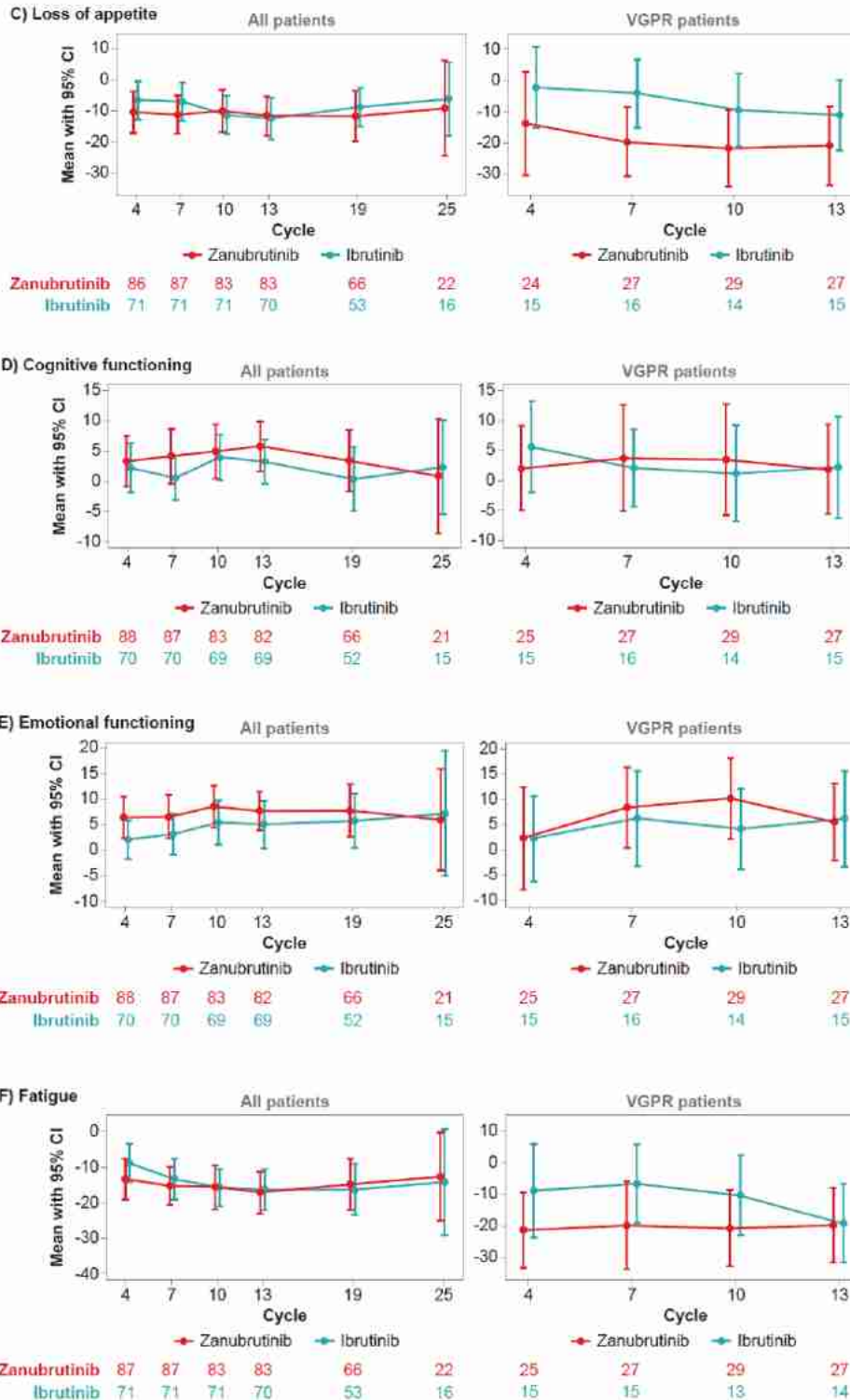
† oceny nefelometryczne przeprowadzone w laboratorium centralnym

†† testy mutacji przy użyciu metody sekwencjonowania nowej generacji przeprowadzone w lokalnym laboratorium wykazały obecność MYD88<sup>L265P</sup> w wyjściowym aspiracie szpiku kostnego

¶ 3 pacjentów miało pozawęzłowe zmiany w śledzionie; 1 pacjentka miała 2 zmiany w piersi

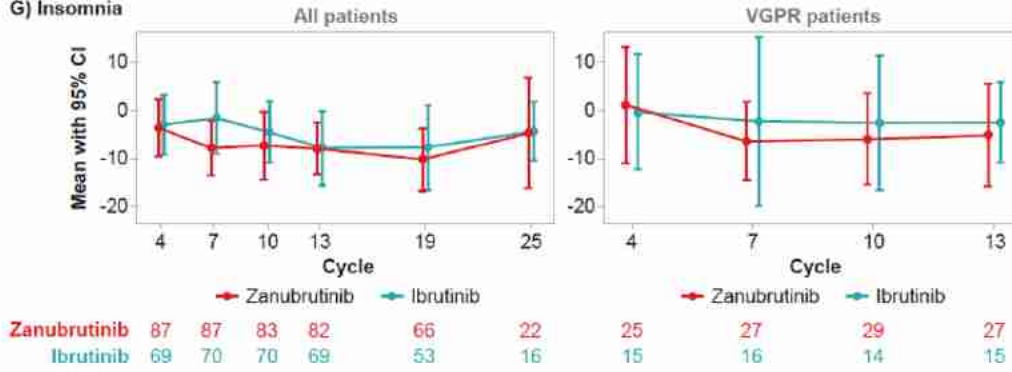
## 8.14 Wyniki jakości życia pacjentów z badania ASPEN - podskale (kohorta 1)

Ryc. 29. Ocena jakości życia pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutinibem w badaniu ASPEN - podskale kwestionariusza QLQ-C30 (Tam 2020, suplement do badania).

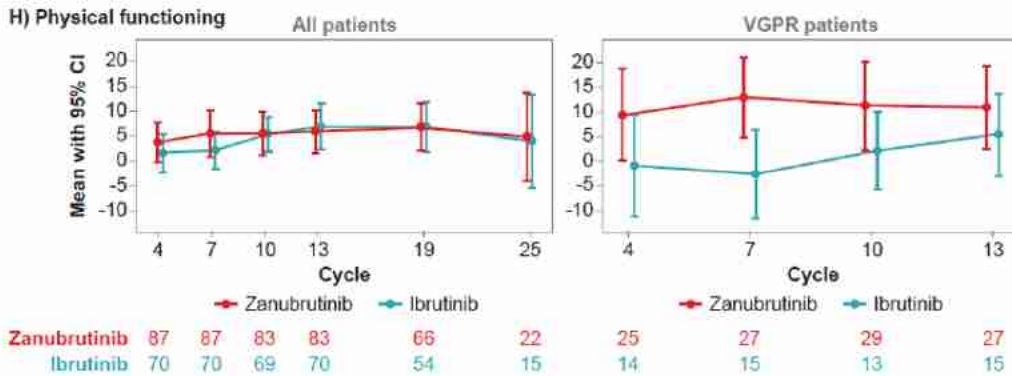




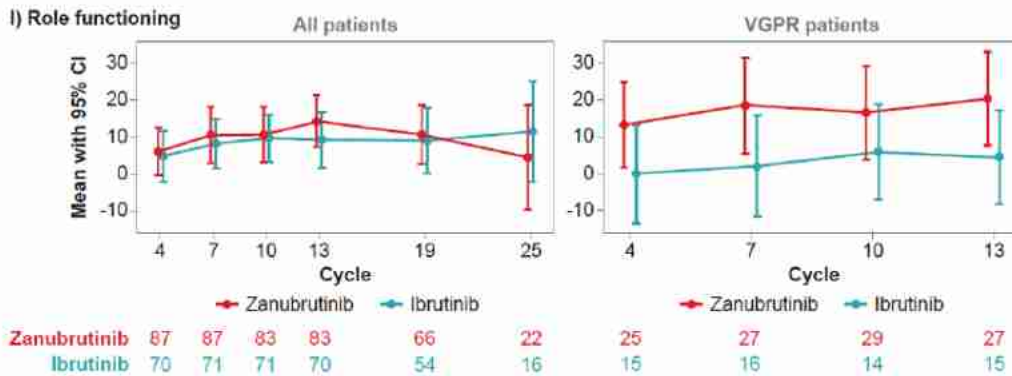
G) Insomnia



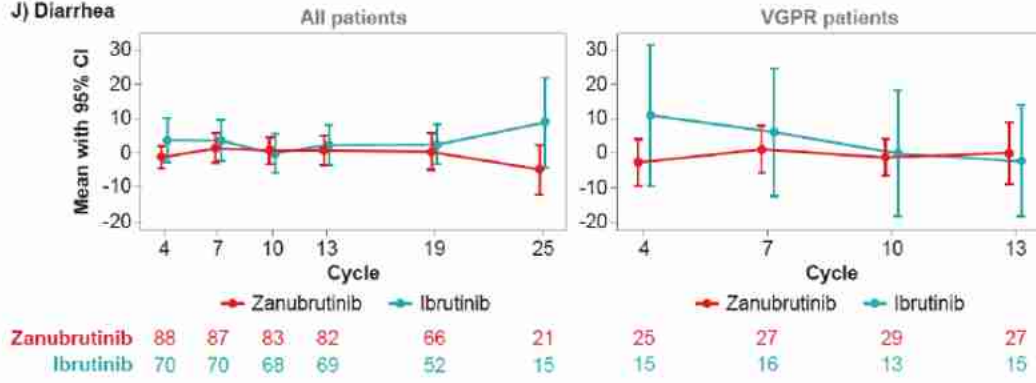
H) Physical functioning



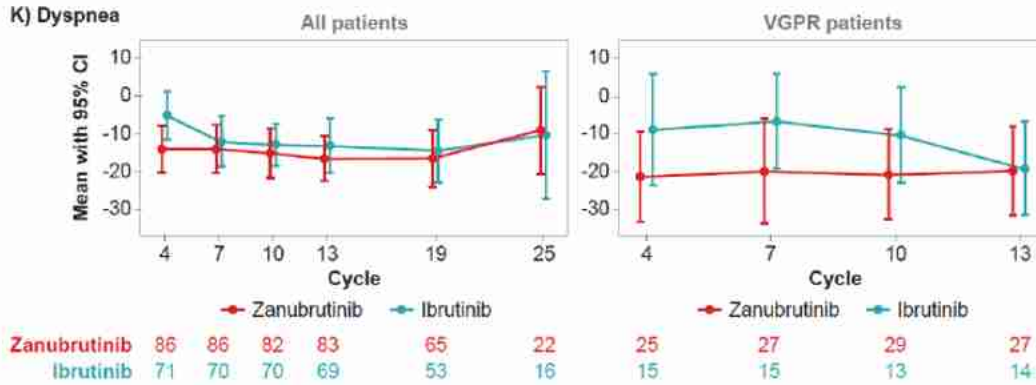
I) Role functioning



J) Diarrhea



K) Dyspnea



## 8.15 Przegląd systematyczny dla schematu BR i schematu DRC

### 8.15.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (BR) oraz deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma:

- MEDLINE (PubMed):
  - schemat BR - do 30.11.2022,
  - schemat DRC - do 30.11.2022,
- EMBASE (EMBASE.com):
  - schemat BR - do 30.11.2022,
  - schemat DRC - do 30.11.2022,
- Cochrane Library:
  - schemat BR - do 30.11.2022,
  - schemat DRC - do 30.11.2022.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3.

### 8.15.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań dla terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (BR) oraz deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu (DRC) w populacji pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■, ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia.

Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■, ■■■■).

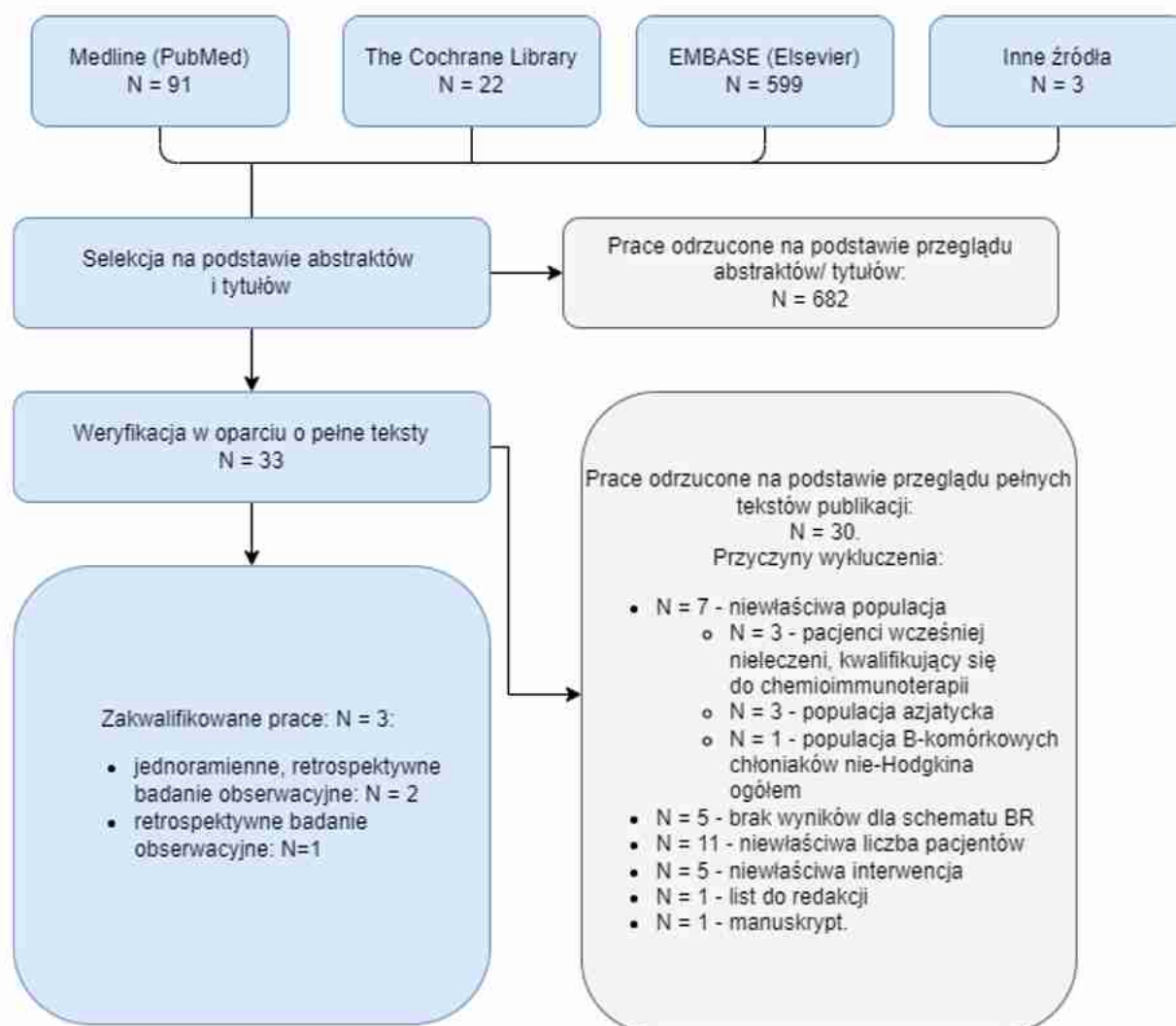
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących komparatorów przedstawiono na Ryc. 30 i Ryc. 31.

Do przeglądu systematycznego włączono jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych komparatorów (BR, DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

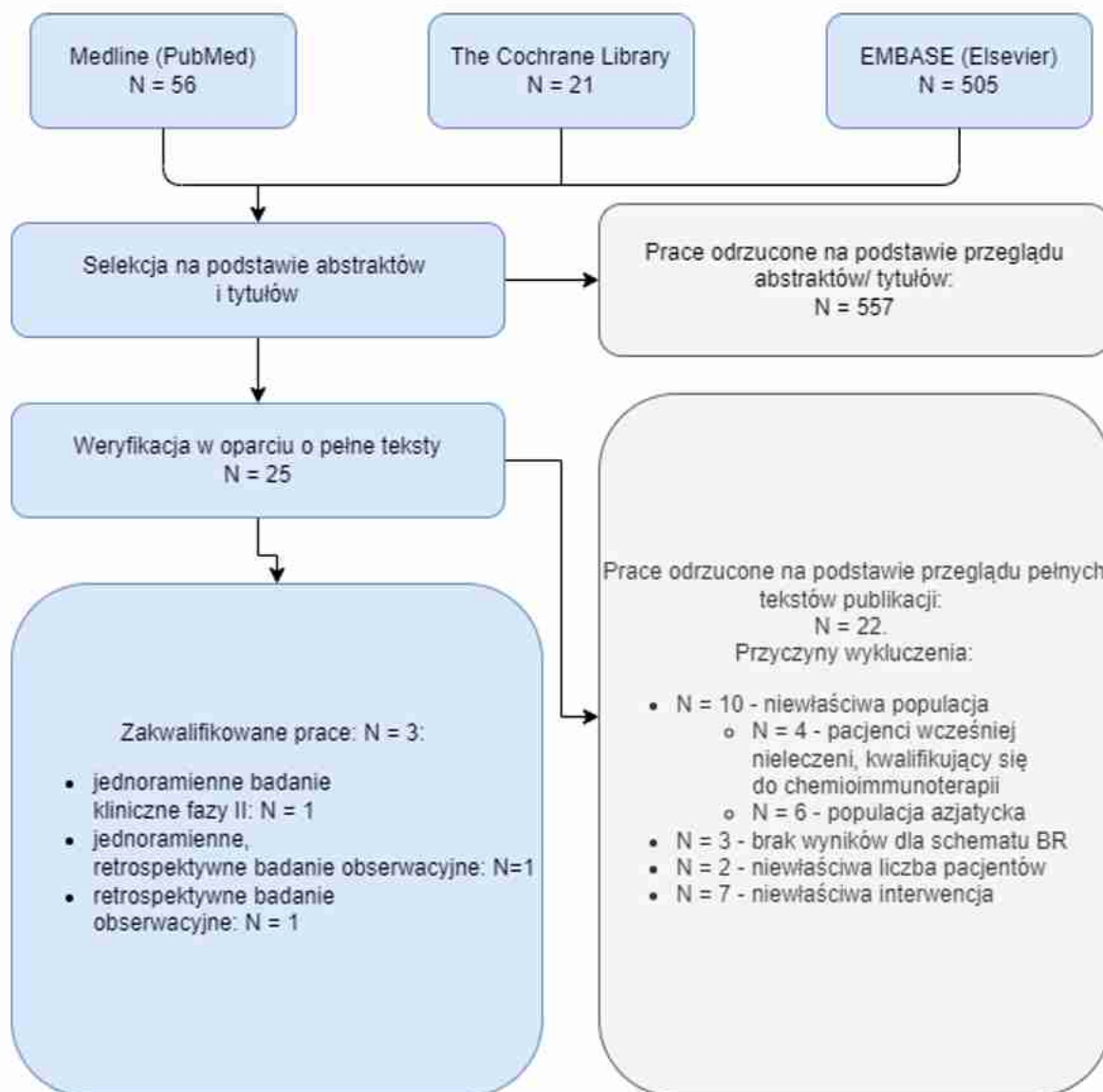
W badaniu Paludo 2018, populacja pacjentów leczonych schematem DRC jest tożsama z populacją opisaną w jednoramiennym, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Paludo 2017. W związku z tym w niniejszym opracowaniu, populacja pacjentów leczonych schematem DRC zostanie przedstawiona w oparciu o dane pochodzące z badania Paludo 2017, a w przypadku konieczności, brakujące informacje zostaną uzupełnione na podstawie badania Paludo 2018.

Badania pierwotne komparatorów zakwalifikowane do analizy zestawiono w Aneksie 8.11, natomiast badania wykluczone, wraz z powodem odrzucenia - w Aneksie 8.12.

Ryc. 30 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab), włączonego do opracowania (PRISMA), na dzień 30.11.2022.



Ryc. 31 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid), włączonego do opracowania (PRISMA), na dzień 30.11.2022.



### 8.15.2.1 Metodologia badań komparatorów włączonych do analizy

Do opracowania kwalifikowano badania dotyczące populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma oraz pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii. W niniejszej analizie nie uwzględniano pacjentów przyjmujących terapię w pierwszej linii leczenia bez podania przyczyny wcześniejszego nieleczenia (zgodnie ze wskazaniem w ChPL). W przypadku braku badań o wyższym poziomie wiarygodności zdecydowano się jednak uwzględnić także badanie dotyczące chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni bez podania przyczyny niestosowania wcześniejszego leczenia - Dimopoulos 2007. Mimo iż populacja uwzględniona w badaniu Dimopoulos 2007 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej (obejmuje wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych bez podania przyczyny niestosowania wcześniejszego leczenia), zdecydowano się uwzględnić badanie ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie

przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej. Badanie Paludo 2017 zrealizowano w ośrodkach badawczych znajdujących się na terenie Stanów Zjednoczonych.

Do opracowania kwalifikowano badania, w których minimalna liczba pacjentów z WM przyjmujących analizowany schemat leczenia (BR/DRC) wynosiła 25 osób, a wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa przedstawiono odrębnie dla populacji wnioskowanej. Z opracowania wykluczano badania przeprowadzone w ośrodkach na terenie Azji. Kwalifikowano jedynie badania, w których udział brali chorzy pochodzący z Europy i Stanów Zjednoczonych.

Do przeglądu systematycznego komparatorów włączono łącznie 5 badań, w tym jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz 4 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) oraz deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamid (Paludo 2018/Paludo 2017, Dimopoulos 2007) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.

Wszystkie włączone do opracowania badania to badania jednoramienne, z wyjątkiem retrospektywnego badania Paludo 2018, w którym uwzględniono dwie grupy pacjentów - leczonych zarówno schematem BR, jak i DRC. Na potrzeby niniejszego opracowania, każda z grup włączonych do badania Paludo 2018 będzie traktowana jak populacja badania jednoramiennego.

W opisach badań i tabelach zestawiających kluczowe dane z włączonych badań komparatorów skupiono się na grupach pacjentów przyjmujących schemat leczenia BR oraz DRC.

### **Badania dotyczące BR**

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymab włączono 3 retrospektywne badania obserwacyjne (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011). Do każdego z badań zakwalifikowani zostali pacjenci z nawrotową/oporną na leczenie WM. Spośród włączonych do opracowania badań, jedynym przeprowadzonym w Europie było badanie Tedeschi 2015. Pozostałe dwa badania (Paludo 2018, Treon 2011) zrealizowano w ośrodkach badawczych znajdujących się na terenie Stanów Zjednoczonych.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 96.

We wszystkich włączonych do opracowania badaniach, pacjenci przyjmowali terapię z wykorzystaniem bendamustyny podawanej we wlewie dożylnym (łac. *intravenosa*, *i.v.*) w dawce maksymalnej 90 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1 i 2), w skojarzeniu z rytuksymabem *i.v.* podawanym w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1-szym (Paludo 2018, Tedeschi 2015, Treon 2011) lub drugim (Treon 2011). W każdym z włączonych badań, schemat terapii BR powtarzano co 4 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli. Chorobę oporną na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lub krótkotrwałą remisję choroby wynoszącą <6 miesięcy (Tedeschi 2015) lub progresję choroby w ciągu 3 miesięcy od ostatniego leczenia (Paludo 2018).

W badaniu Tedeschi 2015, około 63% pacjentów (45 z 71 chorych) otrzymało najwyższą dawkę bendamustyny wynoszącą 90 mg/m<sup>2</sup>, a 31% (22 z 71 pacjentów) przyjęło bendamustynę w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>. Najniższą zastosowaną w badaniu dawkę bendamustyny równą 50 mg/m<sup>2</sup> otrzymało 6% pacjentów (4 z 71 chorych).

W badaniu Paludo 2018, spośród 60 pacjentów leczonych schematem BR, 44 chorych (73%) stanowiło populację R/R WM, a schemat BR stanowił drugą linię leczenia u 48% z nich (21 z 44 chorych).

W badaniu Treon 2011, u 6 pacjentów (20%) c191yklofosfalerancja rytuksymabu uniemożliwiła jego ponowne podanie. W związku z tym u chorych zastosowano bendamustynę w monoterapii (n = 4) lub w skojarzeniu z ofatumumabem (1 000 mg *i.v.*) - podanie w dniu 1-szym (n = 2) po zastosowaniu dawki testowej równej 300 mg *i.v.*, siedem dni przed rozpoczęciem właściwego cyklu leczenia.

### Badania dotyczące DRC

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu włączono 2 badania - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (Dimopoulos 2007) oraz retrospektywne badanie obserwacyjne (Paludo 2018, Paludo 2017). W związku z faktem, iż populacja pacjentów leczonych schematem DRC w badaniu Paludo 2018 była tożsama z populacją uwzględnioną w badaniu Paludo 2017, populacja pacjentów leczonych schematem DRC zostanie przedstawiona w oparciu o dane pochodzące z badania Paludo 2017, a w przypadku konieczności, brakujące informacje zostaną uzupełnione na podstawie badania Paludo 2018.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 96.

Do badania Paludo 2017, poza pacjentami z R/R WM, kwalifikowano również chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni - ograniczono się do przedstawienia wyników dla chorych z nawrotową/oporną na leczenie makroglobulinemią Waldenströma. Do przeglądu systematycznego włączono także badanie Dimopoulos 2007, będące jednoramiennym badaniem klinicznym.

Mimo iż populacja uwzględniona w badaniu Dimopoulos 2007 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej (obejmuje wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych bez podania przyczyny niestosowania wcześniejszego leczenia), zdecydowano się uwzględnić badanie ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej. Badanie Paludo 2017 zrealizowano w ośrodkach badawczych znajdujących się na terenie Stanów Zjednoczonych.

We wszystkich włączonych do opracowania badaniach, pacjenci przyjmowali terapię z wykorzystaniem deksametazonu (20 mg *i.v.* dzień 1), rytuksymabu (375 mg/m<sup>2</sup> dzień 1) oraz cyklofosfamidu podawanego doustnie w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 - 5 (całkowita dawka to 1 000 mg/m<sup>2</sup>). W każdym z włączonych badań, schemat terapii DRC powtarzano co 3 tygodnie, maksymalnie przez sześć cykli. W badaniu Paludo 2017, chorobę oporną na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lub progresję choroby w ciągu 3 miesięcy od ostatniego leczenia.

W badaniu Dimopoulos 2007, wszyscy pacjenci, którzy przyjmowali schemat DRC przez co najmniej 1 dzień, zostali włączeni do oceny toksyczności terapii oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed oceną odpowiedzi, byli poddani analizie jako chorzy z postępującą chorobą.



**Tab. 96. Charakterystyka badań pierwotnych komparatorów włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (schemat BR, schemat DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Schemat leczenia	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Czas obserwacji (mediana mies.)	Rodzaj badania
<b>Schemat BR</b>							
Tedeschi 2015	Wieloośrodkowe, Włochy	71	B max. 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	R/R WM	BR	19	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne
Paludo 2018	Jednośrodkowe, USA	Ogółem: 60 R/R WM: 44 TN WM: 16	B max. 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	R/R WM, TN WM	BR	32	Retrospektywne badanie obserwacyjne
Treon 2011	Jednośrodkowe, USA	30	B max. 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1 i 2) + R 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1 lub 2) co 4 tyg. przez max. 6 cykli	R/R WM	BR**	7,5	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne
<b>Schemat DRC</b>							
Dimopoulos 2007	Wieloośrodkowe, Grecja	72	D 20 mg i.v. (dzień 1) + R 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1) + C 100 mg/m <sup>2</sup> bid doustnie (dzień 1 - 5) co 3 tyg. przez max. 6 cykli	TN	DRC	23,4	Jednoramienne badanie kliniczne, faza II
Paludo 2017/Paludo 2018*	Jednośrodkowe, USA	Ogółem: 100 R/R WM: 50 TN WM: 50	D 20 mg i.v. (dzień 1) + R 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (dzień 1) + C 100 mg/m <sup>2</sup> bid doustnie (dzień 1 - 5) co 3 tyg. przez max. 6 cykli	R/R WM, TN WM	DRC	51	Retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne

\* pacjenci leczeni schematem DRC, włączeni do badania Paludo 2018, stanowili populację tożsamą z omawianą w badaniu Paludo 2017 - badanie Paludo 2018 posłuży, w przypadku konieczności, do uzupełnienia danych dotyczących populacji leczonej schematem DRC

B - bendamustyna; BR - schemat bednamustyna, rytuksymab; C - cyklofosfamid; D - deksametazon; DRC - schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid; i.v. - podanie dożylnie; R - rytuksymab; R/R WM - nawrotowa/oporna na leczenie makroglobulinemia Waldenströma; TN WM - pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy nie byli wcześniej leczeni

\*\* badanie Treon 2011 objęło również pacjentów przyjmujących bendamustynę w monoterapii (n=4), jak i w skojarzeniu z ofatumumabem (n=4)

### 8.15.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności jednoramiennego badania klinicznego II fazy (Dimopoulos 2007), włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 11 poddano ocenie włączone do analizy jednoramienne badanie kliniczne II fazy Dimopoulos 2007. Badanie to uzyskało siedem na osiem możliwych punktów do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno.

W przypadku jednoramiennych, retrospektywnych badań obserwacyjnych (Paludo 2017, Tedeschi 2015, Treon 2011) nie dokonano oceny ich jakości ze względu na brak zidentyfikowanej właściwej do tego celu skali. Badanie Paludo 2018, mimo iż obejmowało dwie grupy pacjentów, tj. pacjentów leczonych schematem BR oraz pacjentów leczonych schematem DRC, nie stanowiło badania kohortowego (brak kohorty referencyjnej), a więc również nie zostało ocenione za pomocą dostępnych narzędzi oceny jakości badań. Niemniej jednak w każdym z tych badań jasno sprecyzowano ich cel, kryteria włączenia pacjentów, punkty końcowe. We wszystkich badaniach opisano również metody statystyczne. W dwóch badaniach, pełne 6 cykli leczenia przyjęło ponad 50% pacjentów (Tedeschi 2015 - 66% i Paludo 2018 - 52% chorych leczonych schematem BR). Część pacjentów przerwało terapię np. ze względu na niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie (Tedeschi 2015, Treon 2011), a także toksyczność przyjmowanego schematu terapeutycznego (Tedeschi 2015, Treon 2011, Paludo 2018).

Tab. 97. Ocena jakości badania jednoramiennego Dimopoulos 2007 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Ocena
	Dimopoulos 2007
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak

Pytanie	Ocena
	Dimopoulos 2007
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale np. podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8

### 8.15.2.3 Kryteria włączenia pacjentów w badaniach

Do wszystkich badań komparatorów BR i DRC kwalifikowano dorosłych ( $\geq 18$  r.ż.) pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy byli leczeni schematem BR/DRC, dla których dane były dostępne w rejestrze kliniki, w której pacjenci przyjmowali odpowiedni schemat terapeutyczny (w przypadku badań retrospektywnych). Głównymi kryteriami włączenia do badań było potwierdzenie występowania WM.

Rozpoznanie WM ustalano na podstawie nacieku LPL w szpik kostny oraz obecności w surowicy krwi monoklonalnego białka IgM (Dimopoulos 2007, Paludo 2017, Paludo 2018) lub na podstawie  $\geq 10\%$  nacieku LPL w szpik kostny (Paludo 2017, Paludo 2018). W badaniu Tedeschi 2015, chorobę oporną na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię lub krótkotrwałą remisję choroby wynoszącą  $< 6$  miesięcy (Tedeschi 2015).

#### Badania dotyczące BR

Do badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematu BR kwalifikowano pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM (Tedeschi 2015, Treon 2011). W badaniu Paludo 2018, uwzględniono również chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez podania przyczyny wcześniejszego nieleczenia. Z racji braku podania przyczyny wcześniejszego nieleczenia (zgodnie ze wskazaniem w ChPL do leczenia kwalifikowani są pacjenci z R/R WM oraz pacjenci wcześniej nieleczeni, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii) w niniejszym opracowaniu ograniczono się do analizy chorych z R/R WM.

#### Badania dotyczące DRC

Do badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematu DRC kwalifikowano pacjentów zarówno z chorobą nawrotową/oporną na leczenie (Paludo 2018, Paludo 2017), a także chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni (Dimopoulos 2007). W jednoramiennym badaniu klinicznym Dimopoulos 2007, pacjenci byli kwalifikowani do badania w momencie rozpoznania WM na podstawie nacieku LPL w szpik kostny i obecności IgM w surowicy krwi. Do badania włączano chorych, u których stwierdzono obecność komórek CD20<sup>+</sup>, co określono za pomocą badania immunohistochemicznego szpiku kostnego lub cytometrii przepływowej. Pacjenci musieli także spełniać co najmniej jedno kryterium dotyczące rozpoczęcia leczenia.

Szczegółowe kryteria włączenia do badań przedstawiono w Tab. 98.

Tab. 98. Porównanie kryteriów włączenia w poszczególnych badaniach pierwotnych komparatorów zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Schemat	Kryteria włączenia
Tedeschi 2015	BR	- nawrotowa/oporna na leczenie WM,

Badanie	Schemat	Kryteria włączenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- występowanie objawów choroby,</li> <li>- przyjmowanie schematu BR przez co najmniej 1 dzień,</li> <li>- ocena przed leczeniem obejmująca badanie przedmiotowe, standardową ocenę laboratoryjną, tomografię komputerową (TK) i biopsję trepanacyjną szpiku kostnego oraz diagnostykę histologiczną,</li> </ul>
Treon 2011	BR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza terapia WM,</li> <li>- schemat leczenia w oparciu o bendamustynę,</li> </ul>
Paludo 2018*	BR, DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WM zdefiniowana na podstawie <math>\geq 10\%</math> obecności monoklonalnych komórek limfoplazmocytarnych w szpiku kostnym oraz obecności w surowicy krwi monoklonalnego białka IgM,</li> <li>- spełnienie kryterium rozpoczęcia leczenia określone przez IWWW-2 (<i>International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia</i>),</li> <li>- przyjęcie co najmniej jednego cyklu leczenia schematem BR/DRC,</li> </ul>
Dimopoulos 2007	DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie WM na podstawie nacieku LPL w szpik kostny i obecności IgM w surowicy krwi,</li> <li>- obecność komórek CD20<sup>+</sup>, co określono za pomocą immunohistochemii szpiku kostnego lub cytometrii przepływowej,</li> <li>- spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów dotyczących rozpoczęcia leczenia: tzw. objawy „B”, powiększone (&gt; 5 cm) i/lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych, objawowa splenomegalia lub hepatomegalia, zespół nadlepkoci, objawowa neuropatia obwodowa, objawowa krioglobulinemia, objawowa niedokrwistość, choroba zimnych aglutynin, hemoglobina &lt; 10 g/dl lub liczba płytek krwi &lt; 100 x 10<sup>6</sup>/dl,</li> </ul>
Paludo 2017	DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- WM zdefiniowana na podstawie <math>\geq 10\%</math> obecności monoklonalnych komórek limfoplazmocytarnych w szpiku kostnym oraz obecności w surowicy krwi monoklonalnego białka IgM,</li> <li>- spełnienie kryterium rozpoczęcia leczenia określone przez IWWW-2 (<i>International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia</i>),</li> <li>- przyjęcie co najmniej jednego cyklu leczenia schematem DRC,</li> </ul>

BR - schemat bendamustyna, rytuksymab; DRC - schemat deksametazon, rytuksyma, ibrutinib, cyklofosfamid; LPL - chłoniak limfoplazmocytowy; TK - tomografia komputerowa; WM - makroglobulinemia Waldenströma

\* pacjenci leczeni schematem DRC, włączeni do badania Paludo 2018, stanowili populację tożsamą z omawianą w badaniu Paludo 2017 - badanie Paludo 2018 postuży, w przypadku konieczności, do uzupełnienia danych dotyczących populacji leczonej schematem DRC

## 8.15.2.4 Opis populacji

### 8.15.2.4.1 Badania dotyczące BR

Do wszystkich badań dotyczących schematu terapii z wykorzystaniem bendamustyny i rytuksymabu, włączonych do przeglądu systematycznego, kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaną makroglobulinemią Waldenströma. Populacja pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM stanowiła od 73% (Paludo 2018) do 100% (Tedeschi 2015, Treon 2011) wszystkich chorych.

Najwyższa odnotowana w badaniach mediana wieku wynosiła 72 lata i została oszacowana w badaniu Tedeschi 2015. W pozostałych badaniach mediana wieku chorych była zbliżona i wynosiła 68 lat w badaniu Treon 2011 i 66 lat w badaniu Paludo 2018. W badaniach wzięło udział więcej mężczyzn niż kobiet - 65% w badaniu Tedeschi 2015 i 68% w badaniu Paludo 2018.

We wszystkich włączonych do opracowania badaniach, liczba stosowanych poprzednio terapii była taka sama (mediana = 2). Największy odsetek chorych przyjmowało rytuksymab zarówno w monoterapii (Paludo 2018 - 45%), jak i terapii skojarzonej (Tedeschi 2015 - 77%, Treon 2011 - 93%). Najwyższą oporność na poprzednią linię leczenia potwierdzono u 53% chorych z

badania Treon 2011. W badaniu Tedeschi 2015 dotyczyła ona 34% pacjentów. W badaniu Paludo 2018, sześciu pacjentów otrzymało zarówno schemat terapii BR, jak i DRC.

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi badaniami w zakresie większości opisywanych cech. Wyjątek stanowiła liczba pacjentów z adenopatią i/lub splenomegalią tj. 42% vs. 23%, w badaniu Tedeschi 2015 w porównaniu do badania Treon 2011 oraz mediana wieku tj. 72 lata vs. 66 lat, w badaniu Tedeschi 2015 w porównaniu do badania Paludo 2018.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 99).

**Tab. 99. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pierwotnych dotyczących schematu BR, włączonych do przeglądu.**

Analizowana cecha	Tedeschi 2015 (N=71)	Treon 2011 (N=30)	Paludo 2018 (N=60) <sup>#</sup>
Pacjenci R/R, n (%)	71 (100)	30 (100)	44 (73)
Płeć męska, n (%)	46 (65)	b.d.	41 (68)
Wiek, lata, mediana (zakres)	72 (49-88)	68 (44-84)	66 (30-85)
Czas od postawienia rozpoznania do terapii schematem BR, miesiące, mediana (zakres)	83,2 (4-277)	-	-
Czas od ostatniego leczenia do terapii schematem BR, miesiące, mediana (zakres)	17,5 (1-121)	-	-
Wcześniejsze terapie, mediana (zakres)	2 (1-5)	2 (1-9)	2
<b>Stan choroby w chwili rozpoczęcia leczenia</b>			
Choroba nawrotowa, n (%)	47 (66)	-	-
Choroba oporna na poprzednią linię leczenia, n (%)	24 (34)	16 (53)	44 (73) <sup>^</sup>
<b>Wcześniejsza terapia<sup>###</sup></b>			
rytuksymab w terapii skojarzonej, n (%)	55 (77)	-	-
rytuksymab w monoterapii lub terapii skojarzonej, n (%)	-	28 (93) <sup>*</sup>	-
rytuksymab w monoterapii, n (%)	-	-	27 (45)
środki alkilujące, n (%)	64 (90)	-	-
analogi puryn, n (%)	21 (30)	-	-
bortezomib, n (%)	7 (10)	13 (43)	-
analogi nukleozydów, n (%)	-	14 (47)	-
terapię zawierające cyklofosfamid, n (%)	-	11 (37)	-
chlorambucyl, n (%)	-	-	4 (7)
R-CVP, n (%)	-	-	4 (7)
fludarabina, n (%)	-	-	2 (3)
ewerolimus, n (%)	-	-	3 (5)
kladrybina, n (%)	-	-	2 (3)
ASCT, n (%)	-	-	3 (5)
R-CHOP, n (%)	-	-	5 (8)
DRC, n (%)	-	-	6 (10)
FR, n (%)	-	-	3 (5)
Zajęcie szpiku kostnego, mediana % (zakres)	50 (10-90)	60 (5-100)	60 (5-99)

Analizowana cecha	Tedeschi 2015 (N=71)	Treon 2011 (N=30)	Paludo 2018 (N=60) <sup>#</sup>
Stężenie IgM w surowicy, mediana mg/dl (zakres)	3815 (240-9620)	3980 (536-7770)	3795 (61-10200)
Stężenie B2-mikroglobuliny, mediana mcg/ml (zakres)	-	-	3,8 (1,6-8)
Ht, mediana % (zakres)	-	31,0 (24,9-42,3)	-
Hb, mediana g/dl (zakres)	-	-	10,6 (6-15)
PLT, mediana /mm <sup>3</sup> (zakres)	-	194000 (33000-657000)	194 (23-535)**
Adenopatia i/lub splenomegalia, n (%)	30 (42)	7 (23)	-
<b>Wynik w skali IPSSWM<sup>##</sup></b>			
Niskie ryzyko, n (%)	12 (22)	-	9 (22)
Umiarkowane ryzyko, n (%)	17 (30)	-	12 (29)
Wysokie ryzyko, n (%)	27 (48)	-	20 (49)
<b>Przyczyny zastosowania leczenia schematem BR</b>			
Anemia, n (%)	44 (62)	-	-
Adenopatia i/lub splenomegalia, n (%)	25 (35)	-	-
Zespół nadlepkkości, n (%)	13 (18)	-	-
Objawy „B”, n (%)	11 (15)	-	-
Małopłytkowość, n (%)	10 (14)	-	-
Neuropatia, n (%)	4 (6)	-	-

ASCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych; BR - schemat bendamustyna, rytuksymab; DRC - schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid; FR - fludarabina, rytuksymab; PLT - płytki krwi; R-CHOP - (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP - rytuksymab, cyklofosfamid, wikrystyna, prednizon; R/R - nawrotowa/oporna na leczenie

# przedstawiono charakterystykę pacjentów leczonych schematem BR, zarówno chorych z R/R WM, jak i TN WM

<sup>##</sup> dotyczy 56 pacjentów w badaniu Tedeschi 2015

<sup>###</sup> w badaniu Paludo 2018, uwzględniono tylko schematy stosowane u więcej niż jednego pacjenta

\* uwzględniono zarówno monoterapię rytuksymabem, jak i terapię skojarzoną

\*\* x10<sup>9</sup>/l

^ uwzględniono chorych zarówno z nawrotową WM, jak i oporną na leczenie

#### 8.15.2.4.2 Badania dotyczące DRC

Do wszystkich badań dotyczących schematu terapii z wykorzystaniem deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu, włączonych do przeglądu systematycznego, kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaną makroglobulinemią Waldenströma.

Populacja pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie WM stanowiła 50% w badaniu Paludo 2017. Do badania Dimopoulos 2007 kwalifikowano jedynie chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni. Mimo iż populacja ta nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej, zdecydowano się uwzględnić badanie Dimopoulos 2007 ze względu na jego najwyższy poziom wiarygodności spośród innych badań zidentyfikowanych dla DRC (jednoramienne badanie kliniczne II fazy), prospektywny charakter oraz fakt, że jest to badanie przeprowadzone na terenie Unii Europejskiej. W rozdziale nie przedstawiono charakterystyki pacjentów leczonych schematem DRC w badaniu Paludo 2018, ponieważ populacja ta jest tożsama z opisaną w badaniu Paludo 2017.

Głównymi powodami rozpoczęcia leczenia przez pacjentów w badaniu Dimopoulos 2007 była anemia (32 pacjentów), objawy i oznaki zespołu nadlepkkości (17 pacjentów), znaczna splenomegalia lub limfadenopatia (10 pacjentów), utrata masy ciała, nocne poty lub gorączka

(6 pacjentów) neuropatia obwodowa (2 pacjentów), choroba zimnych aglutynin (2 pacjentów), krioglobulinemia (1 pacjent), zajęcie płuc (1 pacjent) i zajęcie opłucnej (1 pacjent).

Odnotowana w badaniach mediana wieku była zbliżona i wynosiła 69 lat w badaniu Dimopoulos 2007 i 68 lat w badaniu Paludo 2017. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Paludo 2017, do którego włączono pacjentów z R/R WM, mediana wcześniej stosowanych terapii wynosiła 1. Największy odsetek pacjentów leczono rytuksymabem w monoterapii (Paludo 2017).

Różnice odnotowane pomiędzy analizowanymi badaniami dotyczyły odsetka pacjentów wykazujących tzw. objawy „B” tj. 24% vs. 36%, a także odsetka pacjentów z zespołem nadlepkkości tj. 25% vs. 6%, limfadenopatią tj. 39% vs. 26% oraz splenomegalią tj. 32% vs. 10%, odpowiednio w badaniu Dimopoulos 2007 w porównaniu do badania Paludo 2017.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 100).

Tab. 100. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pierwotnych dotyczących schematu DRC, włączonych do przeglądu.

Analizowana cecha	Dimopoulos 2007 (N=72)	Paludo 2017 (N=100) <sup>#</sup>
Pacjenci R/R, n (%)	0	50 (50)
Pacjenci TN, n (%)	72 (100)	50 (50)
Płeć męska, n (%)	45 (63)	58 (58)
Wiek, lata, mediana (zakres)	69 (33-89)	68 (48-90)
Objawy „B”, n (%)	17 (24)	36 (36)
Zespół nadlepkkości, n (%)	18 (25)	6 (6)
Limfadenopatia, n (%)	28 (39)	26 (26)
Splenomegalia, n (%)	23 (32)	10 (10)
Hb < 10 g/dl, n (%)	41 (57)	-
Hb g/l, mediana	-	105 (70-140)
PLT < 100 x 10 <sup>9</sup> /l, n (%)	3 (4)	-
PLT x 10 <sup>9</sup> /l, mediana	-	221 (22-609)
Albumina < 3,5 g/dl, n (%)	29 (40)	-
Beta2-mikroglobulina > 4,0 mg/dl, n (%)	31 (43)	-
Beta2-mikroglobulina mg/l, mediana	-	3,4 (1,9-13)
Limfocyty szpiku kostnego > 50%, n (%)	43 (60)	-
Zajęcie szpiku kostnego, mediana % (zakres)	-	50 (10-90)
Wcześniejsze terapie, mediana (zakres)	-	1 (1-7)
<b>Wcześniejsza terapia</b>		
monoterapia rytuksymabem, n (%)	-	34 (68)
chlorambucil, n (%)	-	8 (16)
R-CVP, n (%)	-	5 (10)
fludarabina, n (%)	-	4 (8)
ewerolimus, n (%)	-	3 (6)
kladrybina, n (%)	-	2 (4)
ASCT, n (%)	-	2 (4)
bortezomib, n (%)	-	2 (4)

Analizowana cecha	Dimopoulos 2007 (N=72)	Paludo 2017 (N=100) <sup>#</sup>
<b>Przyczyny zastosowania leczenia schematem DRC</b>		
Anemia, n (%)	32 (44)	-
Objawy i oznaki zespołu nadlepkości, n (%)	17 (24)	-
Znaczna splenomegalia lub limfadenopatia, n (%)	10 (14)	-
Utrata masy ciała, nocne poty lub gorączka, n (%)	6 (8)	-
Choroba zimnych aglutynin, n (%)	2 (3)	-
Krioglobulinemia, n (%)	1 (1)	-
Zajęcie płuc, n (%)	1 (1)	-
Zajęcie opłucnej, n (%)	1 (1)	-

ASCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych; Hb - hemoglobina; PLT - płytki krwi; R-CVP - rytuksymab, cyklofosfamid, wikrystyna, prednizon; R/R - nawrotowa/oporna na leczenie makroglobulinemia Waldenströma; TN - pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma, którzy nie byli wcześniej leczeni

<sup>#</sup> w badaniu Paludo 2017 przedstawiono charakterystykę pacjentów z R/R WM leczonych schematem DRC

### 8.15.2.5 Opis punktów końcowych

W badaniach włączonych do opracowania, z wyjątkiem badania Treon 2011, nie przedstawiono podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Wśród pierwszorzędowych punktów końcowych analizowanych w badaniu Treon 2011 wymieniono uzyskanie najlepszej odpowiedzi katagorycznej, przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz toksyczność analizowanej interwencji. Bez względu na badany schemat terapeutyczny (BR/DRC), we wszystkich włączonych do opracowania badaniach, analizowano uzyskiwaną odpowiedź na leczenie, w tym całkowitą, częściową, bardzo dobrą odpowiedź częściową, a także PFS. Toksyczność terapii oceniano na podstawie kryteriów *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (Tedeschi 2015, Dimopoulos 2007) oraz *National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events* (Paludo 2018, Paludo 2017).

Ponadto, w badaniach dotyczących skuteczności schematu BR oceniano czas do progresji choroby (Tedeschi 2015), czas do uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie (ang. *time-to-best response*) (Paludo 2018), a także przeżycie wolne od zdarzeń (Tedeschi 2015), czas do następnego leczenia (ang. *time-to-next therapy*) i przeżycie specyficzne dla choroby (ang. *disease-specific survival*) (Paludo 2018).

Z kolei w badaniach dotyczących skuteczności schematu DRC dodatkowo oceniano czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*) (Dimopoulos 2007), a także przeżycie specyficzne dla choroby (ang. *disease-specific survival*) (Paludo 2017).

Porównanie punktów końcowych ocenianych w badaniach komparatorów przedstawiono w Tab. 101.

Tab. 101. Zestawienie punktów końcowych badań pierwotnych włączonych do analizy.

Badanie	Schemat	Punkty końcowe
Tedeschi 2015	BR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR),</li> <li>- odsetek odpowiedzi znacznych (ang. <i>major response rate</i>, MRR),</li> <li>- całkowita odpowiedź (ang. <i>complete remission</i>, CR),</li> <li>- bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial remissions</i>, VGPRs),</li> <li>- odpowiedź częściowa (ang. <i>partial remission</i>, PR),</li> </ul>



Badanie	Schemat	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>- czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>),</li> <li>- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS),</li> <li>- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>),</li> <li>- toksyczność terapii oceniona na podstawie kryteriów <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> (NCI CTC)</li> </ul>
Treon 2011	BR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie,</li> <li>- czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>),</li> <li>- uzyskanie najlepszej odpowiedzi katerycznej (VGPR, PR, ORR, MR),</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>- toksyczność</li> </ul>
Paludo 2018*	BR, DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR),</li> <li>- odsetek odpowiedzi znacznych (ang. <i>major response rate</i>, MRR),</li> <li>- czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time-to-best response</i>),</li> <li>- status mutacji <i>MYD88</i>,</li> <li>- toksyczność terapii oceniona na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 4.0.,</li> <li>- czas do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>),</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>- czas do następnego leczenia (ang. <i>time-to-next therapy</i>, TTNT),</li> <li>- przeżycie specyficzne dla choroby (ang. <i>disease-specific survival</i>, DDS),</li> <li>- zgony</li> </ul>
Dimopoulos 2007	DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- toksyczność terapii oceniona na podstawie kryteriów <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> (NCI CTC),</li> <li>- całkowita odpowiedź (ang. <i>complete remission</i>, CR),</li> <li>- odpowiedź częściowa (ang. <i>partial remission</i>, PR),</li> <li>- odpowiedź minimalna (ang. <i>minor response</i>, MR),</li> <li>- choroba postępująca (ang. <i>progression disease</i>, PD),</li> <li>- odpowiedź na leczenie (ang. <i>response rate</i>, RR),</li> <li>- czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>),</li> <li>- czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>),</li> <li>- zgony</li> </ul>
Paludo 2017	DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>, ORR),</li> <li>- bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial remissions</i>, VGPRs),</li> <li>- odpowiedź częściowa (ang. <i>partial remission</i>, PR),</li> <li>- odpowiedź minimalna (ang. <i>minor response</i>, MR),</li> <li>- choroba postępująca (ang. <i>progression disease</i>, PD),</li> <li>- stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>, SD),</li> <li>- czas do najlepszej odpowiedzi (ang. <i>time-to-best response</i>),</li> <li>- status mutacji <i>MYD88</i>,</li> <li>- toksyczność terapii oceniona na podstawie <i>National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 4.0.,</li> <li>- czas do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>),</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>- czas do następnego leczenia (ang. <i>time-to-next therapy</i>, TTNT),</li> <li>- przeżycie specyficzne dla choroby (ang. <i>disease-specific survival</i>, DDS),</li> <li>- zgony,</li> </ul>

BR - schemat bednamustyna, rytuksymab; DRC - schemat deksametazon, rytuksymab, cyklofosamid

\* pacjenci leczeni schematem DRC, włączeni do badania Paludo 2018, stanowili populację tożsamą z omawianą w badaniu Paludo 2017 - badanie Paludo 2018 posłuży, w przypadku konieczności, do uzupełnienia danych dotyczących populacji leczonej schematem DRC

## 8.16 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 30.11.2022 (dla ocenianej interwencji), 30.11.2022 (dla schematu BR), 30.11.2022 (dla schematu DRC)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2, 8.15
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4, 8.15.2.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4, 8.15.2.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.15.2, 8.9, 8.11
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, 8.15.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 8.15.2
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zanubrutynibu, włączonych do opracowania (PRISMA). .....	32
Ryc. 2. Schemat randomizowanego badania klinicznego ASPEN. ....	34
Ryc. 3. Skuteczność zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem: CR lub VGPR - analiza subpopulacji (ASPEN). ....	50
Ryc. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi całkowitej (CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020). ....	53
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi znacznej w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020). ....	54
Ryc. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020). ....	55
Ryc. 7. Ocena jakości życia pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2020, suplement do badania).....	57
Ryc. 8. Odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii zanubrutynibem oraz ibrutynibem w badaniu ASPEN (Tam 2022). ....	60
Ryc. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN podczas długoterminowej obserwacji (CSR 2022). ....	61
Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu trwania odpowiedzi znacznej w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN podczas długoterminowej obserwacji (CSR 2022). ....	62
Ryc. 11. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (Tam 2022). ....	63
Ryc. 12. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (CSR 2022). ....	64
Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (Tam 2022). ....	65
Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem podczas długoterminowej obserwacji w badaniu ASPEN (CSR 2022). ....	65
Ryc. 15. Długoterminowa cena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (CSR 2022). ....	67
Ryc. 16. Długoterminowa cena jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN (CSR 2022). ....	68
Ryc. 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN (Dimopoulos 2020). ....	81

Ryc. 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN (Dimopoulos 2020).....	82
Ryc. 19. Odsetki odpowiedzi na leczenie w czasie trwania terapii zanubrutynibem w kohorcie 2 badania ASPEN (Tam 2022). ....	84
Ryc. 20. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN podczas długoterminowej obserwacji (CSR 2022). ....	86
Ryc. 21. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z TN WM z badania BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). ....	88
Ryc. 22. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS u pacjentów z R/R WM z badania BGB-3111 AU-003 (Trotman 2020). ....	88
Ryc. 23. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z BR (NICE 2021) .....	126
Ryc. 24. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z BR (NICE 2021). ....	127
Ryc. 25. Krzywa TTD dla zanubrutynibu (NICE 2021). ....	127
Ryc. 26. Krzywa PFS porównania zanubrutynibu z DRC (NICE 2021). ....	128
Ryc. 27. Krzywa OS porównania zanubrutynibu z DRC (NICE 2021).....	128
Ryc. 28. Krzywa TTD dla zanubrutynibu (NICE 2021). ....	129
Ryc. 29. Ocena jakości życia pacjentów w grupie z zanubrutynibem w porównaniu do grupy z ibrutynibem w badaniu ASPEN - podskale kwestionariusza QLQ-C30 (Tam 2020, suplement do badania). ....	183
Ryc. 30 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab), włączonego do opracowania (PRISMA), na dzień 30.11.2022. ....	188
Ryc. 31 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid), włączonego do opracowania (PRISMA), na dzień 30.11.2022. ....	189

## Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	16
<b>Tab. 2. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z komparatorami: ibrutynibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....</b>	<b>17</b>
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	21
Tab. 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	24
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....	26
Tab. 6. Grupy porównywane w ramach MAIC (NICE 2021). ....	28
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	35
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma – cd. ....	35
Tab. 9. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy. ....	37
Tab. 10. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	37
Tab. 11. Ocena jakości badania jednoramiennego BGB-3111 AU-003, opisanego w publikacji Trotman 2020 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE). ....	38
Tab. 12. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zanubrutynibu zakwalifikowanych do analizy. ....	38
Tab. 13. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych zanubrutynibu włączonych do opracowania. ....	41
Tab. 14. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zanubrutynibu zakwalifikowanych do analizy. ....	43
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych zanubrutynibu włączonych do analizy. ....	45
Tab. 16. Definicje odpowiedzi na leczenie (Tam 2018). ....	45
Tab. 17. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: CR lub VGPR. ....	48
Tab. 18. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ORR*. ....	51
Tab. 19. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: MRR*. ....	51
Tab. 20. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie. ....	52
Tab. 21. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania CR/VGPR. ....	52

Tab. 22. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas do osiągnięcia CR lub VGPR*.....	53
Tab. 23. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi znacznej. ....	54
Tab. 24. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	55
Tab. 25. Porównanie skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.....	56
Tab. 26. Podsumowanie wyników skuteczności zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem w badaniu ASPEN. ....	57
Tab. 27. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: wskaźniki odpowiedzi na leczenie.....	58
Tab. 28. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie.....	59
Tab. 29. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania CR/VGPR.....	60
Tab. 30. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas do osiągnięcia CR lub VGPR. ....	61
Tab. 31. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi znacznej. ....	62
Tab. 32. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	63
Tab. 33. Porównanie długoterminowej skuteczności zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.....	64
Tab. 34. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: odpowiedź na leczenie.....	70
Tab. 35. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	71
Tab. 36. Skuteczność schematu bendamustyna-rytuksymab: przeżycie całkowite. ....	71
Tab. 37. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	73
Tab. 38. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: odpowiedź na leczenie. ....	75
Tab. 39. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	76
Tab. 40. Skuteczność schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid: przeżycie całkowite.....	76
Tab. 41. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma.....	78
Tab. 42. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie. ....	79
Tab. 43. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: wskaźniki odpowiedzi na leczenie. ....	80

Tab. 44. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi. ....	80
Tab. 45. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	81
Tab. 46. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite.....	81
Tab. 47. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: najlepsza odpowiedź na leczenie. ....	83
Tab. 48. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: wskaźniki odpowiedzi na leczenie. ....	84
Tab. 49. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: czas trwania odpowiedzi. ....	85
Tab. 50. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	85
Tab. 51. Długoterminowa skuteczność zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: przeżycie całkowite. ....	86
Tab. 52. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: najlepsza odpowiedź na leczenie. ....	87
Tab. 53. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: wskaźniki odpowiedzi na leczenie. ....	87
Tab. 54. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: przeżycie wolne od progresji choroby. ....	87
Tab. 55. Skuteczność zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: przeżycie całkowite.....	89
Tab. 56. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	90
Tab. 57. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane*. ....	92
Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania. ....	96
Tab. 59. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu....	97
Tab. 60. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	98
Tab. 61. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: najczęściej występujące zdarzenia niepożądane**. ....	99
Tab. 62. Porównanie długoterminowej oceny bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania. ....	101
Tab. 63. Porównanie długoterminowych wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z ibrutynibem w badaniu ASPEN: zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ....	104
Tab. 64. Bezpieczeństwo schematu bendamustyna-rytuksymab: zdarzenia niepożądane. ....	106

Tab. 65. Bezpieczeństwo schematu bendamustyna-rytuksymab: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ....	107
Tab. 66. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	109
Tab. 67. Bezpieczeństwo schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid: zdarzenia niepożądane. ....	111
Tab. 68. Bezpieczeństwo schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ...	112
Tab. 69. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu oraz schematu deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid (DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	114
Tab. 70. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	115
Tab. 71. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	116
Tab. 72. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania. ....	118
Tab. 73. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ...	119
Tab. 74. Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	120
Tab. 75. Długoterminowe bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów z MYD88 <sup>WT</sup> w badaniu ASPEN: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ....	120
Tab. 76. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane ogółem. ....	121
Tab. 77. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane zaplanowane do monitorowania. ....	123
Tab. 78. Bezpieczeństwo zanubrutynibu u pacjentów w badaniu BGB-3111 AU-003: zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, przerwania leczenia lub zgonu. ...	124
Tab. 79. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z BR na podstawie wyników analizy MAIC (NICE 2021). ....	129
Tab. 80. Porównanie bezpieczeństwa zanubrutynibu z DRC na podstawie wyników analizy MAIC (NICE 2021). ....	130
Tab. 81. Zestawienie wyników skuteczności zanubrutynibu z komparatorami: ibrutinibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	147
Tab. 82. Zestawienie wyników bezpieczeństwa zanubrutynibu z komparatorami: ibrutinibem, schematem BR oraz schematem DRC w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	150
Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022. ....	155
Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022. ....	155



Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa zanubrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022. ....	156
Tab. 86. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022. ....	157
Tab. 87. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022. ....	158
Tab. 88. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022. ....	159
Tab. 89. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.11.2022. ....	161
Tab. 90. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Embase na dzień 30.11.2022. ....	162
Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa komparatora - schemat DRC (deksametazon, rytuksymab i cyklofosfamid) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma w bazie Cochrane na dzień 30.11.2022. ....	164
Tab. 92. Kryteria Cook'a (Cook 1997). ....	167
Tab. 93. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	168
Tab. 94. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE (skala NICE). ....	170
Tab. 95. Porównanie charakterystyki pacjentów z randomizowanego badania klinicznego ASPEN włączonego do opracowania. ....	180
Tab. 96. Charakterystyka badań pierwotnych komparatorów włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (schemat BR, schemat DRC) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. ....	192
Tab. 97. Ocena jakości badania jednoramiennego Dimopoulos 2007 włączonego do przeglądu wg skali NICE (skala NICE). ....	193
Tab. 98. Porównanie kryteriów włączenia w poszczególnych badaniach pierwotnych komparatorów zakwalifikowanych do analizy. ....	194
Tab. 99. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pierwotnych dotyczących schematu BR, włączonych do przeglądu. ....	196
Tab. 100. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań pierwotnych dotyczących schematu DRC, włączonych do przeglądu. ....	198
Tab. 101. Zestawienie punktów końcowych badań pierwotnych włączonych do analizy. ....	199

## Bibliografia

- AMSTAR [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- AOTMiT 2022 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Brukina (zanubrutynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022.
- APD 2022 [redacted] Zanubrutynib (Brukina<sup>®</sup>) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2022.
- ChPL Brukina<sup>®</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Brukina<sup>®</sup>. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 29.04.2022]
- Cochrane Handbook Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędów systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997 Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- Dimopoulos 2007 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3344-9.
- Dimopoulos 2020 Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Lee HP et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv* 2020;4(23):6009-18.
- EPAR Brukina<sup>®</sup> Brukina (zanubrutynib). Przegląd wiedzy na temat leku Brukina i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. European Medicine Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brukinsa-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brukinsa-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp: 29.04.2022]
- EPAR 2021 European Medicines Agency. Assessment report. Brukina. 16 September 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 29.05.2022]
- EudraVigilance Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 29.04.2022]
- FDA Brukina<sup>®</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/213217s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213217s005lbl.pdf) [dostęp: 29.04.2022]
- NICE 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-1-pdf-11250350462> [dostęp: 06.12.2022]  
Materiały wnioskodawcy złożone do NICE.
- Paludo 2017 Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017;179(1):98-105.

<b>Paludo 2018</b>	Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(8):1417-25
<b>Paludo 2018</b>	Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Ann Hematol.</i> 2018;97(8):1417-25.
<b>PRISMA</b>	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PloS Med.</i> 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>skala NICE</b>	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a>
<b>skala NOS</b>	Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego - wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011
<b>Tam 2018</b>	Tam C, LeBlond V, Novotny W et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. <i>Future Oncol</i> 2018;14(22),2229-37.
<b>Tam 2020</b>	Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020;29;136(18):2038-50.
<b>Tam 2022</b>	Tam CSL, Garcia-Sanz R, Opat S et al. ASPEN: Long-term follow-up results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib (ZANU) versus ibrutinib (IBR) in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM). Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Meeting Abstract 2022. <a href="https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Tam_BGB-3111-302_ASCO_Poster_2022.pdf">https://www.beigenemedical.com/CongressDocuments/Tam_BGB-3111-302_ASCO_Poster_2022.pdf</a> [dostęp: 05.07.2022]
<b>Tedeschi 2015</b>	Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2015;56(9):2637-42.
<b>Treon 2011</b>	Treon SP, Hanzis C, Tripsas C et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 2011;11(1):133-5.
<b>Trotman 2020</b>	Trotman J, Opat S, Gottlieb D et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. <i>Blood</i> 2020;136(18):2027-37.
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <a href="https://urpl.gov.pl/pl">https://urpl.gov.pl/pl</a> [dostęp: 29.04.2022]
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)