

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/03/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/04/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Zanubrutinib

Nome do medicamento: Brukinsa

Apresentação(ões): 120 cápsulas, doseadas a 80 mg, nº registo 5833827

Titular da AIM: BeiGene Ireland Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *BRUKINSA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Brukinsa (Zanubrutinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia.*

Face a imuno(quimio)terapia/associações com inibidor do proteossoma, o medicamento zanubrutinib não demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) para os doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática.

Face a rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes, o medicamento zanubrutinib não demonstrou VTA para os doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia.

Contudo a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco na indicação em avaliação pelo que recomenda o seu financiamento de acordo com a legislação em vigor.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Brukinsa (Zanubrutinib), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual. No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma linfoplasmocítico ou Macroglobulinemia de *Waldenström* (MW) é uma doença linfoproliferativa rara caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos com diferenciação plasmocitário na medula óssea e outros órgãos, juntamente com a presença de uma paraproteína de imunoglobulina monoclonal (Ig)M no soro.

É uma neoplasia extremamente rara com uma incidência anual de 3 a 4 casos por milhão de pessoas. Representa aproximadamente 2% de todas as neoplasias hematológicas. Nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 1.000 a 1.500 novos casos por ano. O pico de incidência ocorre na sétima e oitava década de vida.

O quadro clínico é indolente e heterogéneo e pode incluir citopenias, linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, hiperviscosidade, neuropatia, crioglobulinemia ou amiloidose. Embora os doentes com MW tendam a sobreviver por vários anos, até décadas, a doença é incurável e o seu curso é caracterizado, na grande maioria dos casos, por recaídas sintomáticas que afetam a qualidade de vida e as atividades da vida diária do doente. Em casos raros, o linfoma linfoplasmocitário pode transformar-se numa variante imunoblástica agressiva ou noutros linfomas de alto grau.

O tratamento da MW não é padronizado e a escolha da terapêutica é altamente personalizada, ditada pela idade, sintomas, comorbidades ou preferências do doente.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O zanubrutinib é um agente antineoplásico pertencente à classe dos inibidores da tirosinacina, que bloqueia a ação de uma enzima conhecida como tirosinacina de *Bruton* (BTK). A BTK é importante para a proliferação de células B, tráfego celular, quimiotaxia e aderência, nomeadamente por ser uma molécula de sinalização do recetor de antígeno das células B (BCR) e das vias do recetor de citocinas. Zanubrutinib liga-se a um resíduo de cisteína no local ativo da enzima BTK, levando à inibição da sua atividade, e contribuindo assim para a redução do número e morte das células B anormais, nomeadamente em doentes com macroglobulinemia de *Waldenström*, linfoma de zona marginal ou leucemia linfocítica crónica.

Em Portugal, o tratamento dos doentes adultos com MW é realizado de acordo com as recomendações da *European Society of Medical Oncology* (ESMO) e da *American Society of Hematology* (ASH).

A terapêutica padrão em doentes que receberam pelo menos uma terapêutica anterior baseia-se em terapêutica sistémica:

- O regime de primeira linha de imuno(quimio)terapia pode ser repetido no caso de remissões iniciais longas (>36 meses);
- No caso de respostas iniciais mais curtas (<36 meses), outro regime de imuno(quimio)terapia pode ser considerado

Os regimes de imuno(quimio)terapia incluem rituximab + ciclofosfamida + dexametasona, rituximab + bendamustina, rituximab + fludarabina e rituximab + ciclofosfamida + fludarabina, sendo também recomendada a utilização de associações com inibidores do proteossoma (R-bortezomib-dexametasona, R-bortezomib).

O tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimio(imuno)terapia, sendo a inadequação para imuno(quimio)terapia definida pela presença de risco particular de mielossupressão, imunossupressão e/ou neuropatia periférica, dependem da carga de doença (baixa carga de doença: fludarabina oral, rituximab, clorambucilo e ibrutinib; elevada carga de doença: ibrutinib).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de zanubrutinib.

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática	- Zanubrutinib	- Imuno(químio)terapia - Associações com inibidores do proteossoma*
2	Doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para químio(imuno)terapia	-Zanubrutinib	- Rituximab em monoterapia; agentes alquilantes

*tal como descrito no capítulo prévio (RCD, R-bendamustina, R-fludarabina, RFC, R-bortezomib-dexametasona, R-bortezomib, dependendo a escolha do regime terapêutico da duração da resposta, das terapêuticas realizadas previamente e da apresentação da doença)

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Posologia recomendada: 160mg (duas cápsulas), por via oral, duas vezes por dia (num total de quatro cápsulas diárias, equivalente a uma dose diária total de 320 mg). Trata-se de uma terapêutica sem necessidade de titulação e que não é determinada pelo peso do doente. No caso de toxicidade, a dose deve ser suspensa ou reduzida para 80 mg duas vezes por dia, sendo recomendada uma segunda redução para 80mg uma vez por dia. Não se recomenda reduzir a dose abaixo dos 80 mg uma vez por dia. O tratamento com zanubrutinib deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade
	Medicamento comparador	Exemplos de protocolos de imunoquimioterapia: - Rituximab + Bendamustina (4 a 6 ciclos de 21/21 dias, em regime de ambulatório) Bendamustina 90mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 60 mins, em dias +1 e +2 Rituximab 375mg/m² ev em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1 - RCD (6 ciclos de 21/21 dias, em regime de ambulatório) - Rituximab 375 mg/m² IV e depois 1400 mg SC, Ciclofosfamida 100 mg/m² 12/12h, oral D1-D5, Dexametasona 20 mg oral. - RFC - Rituximab 375 mg/m² IV, Fludarabina 25 mg/m² IV 30 min D1-D3, Ciclofosfamida 250 mg/m² IV 30 min D1-D3. - Protocolo rituximab em monoterapia: Rituximab 375mg/m² ev em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, terapêutica semanal num total de 6 semanas, potencialmente seguido de manutenção 8/8 semanas por um período de um ou dois anos
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	Imunoquimioterapia anti-emético com granisetrom 3mg ev paracetamol 1000mg ev/per os, 30 minutos antes de infusão anti-histamínico ev/per os, 30 minutos antes de infusão

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticas” e “importantes mas não críticas.”

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítica
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Crítica
Tempo até progressão sintomática	7	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	4	Importante
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Crítica
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Crítica
Incidência de efeitos adversos no global	6	Importante
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

Lista de estudos submetidos à avaliação: ASPEN¹; Revisão sistemática da literatura (RSL)² e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching-adjusted indirect comparisons* - MAIC)³.

O estudo ASPEN foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, constituído por duas coortes (uma delas aleatorizada, a outra de braço único), para avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib, em doentes adultos com diagnóstico de MW sem tratamento prévio ou recidivantes/refratários após tratamento prévio. A Coorte 1 incluiu doentes com mutação MYD88, tendo estes doentes sido aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com zanubrutinib (braço A) ou ibrutinib (braço B). A Coorte 2 incluiu doentes sem mutação MYD88 ou para os quais o estado mutacional era desconhecido, tendo estes doentes sido tratados com zanubrutinib (braço C). Nos braços A e C, os doentes receberam o medicamento de estudo (zanubrutinib), por via oral, na dose de 160mg duas vezes por dia (dose diária de 320mg) e no braço B, os doentes receberam o medicamento comparador (ibrutinib), por via oral, na dose de 420mg uma vez por dia (dose diária de 420mg). O tratamento era mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte, decisão do investigador, remoção de consentimento pelo doente, ou término do estudo por parte do promotor. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que não permite a comparação com os comparadores definidos no PICO.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foram considerados os resultados da comparação indireta, nomeadamente de uma revisão sistemática da literatura e do método *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) não ancorada, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(químio)terapia ou associações com inibidores do proteossoma (subpopulação 1) e rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes (subpopulação 2).

Estas comparações indiretas foram consideradas relevantes para esta avaliação.

Estudo ASPEN

Desenho do estudo

O estudo ASPEN foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, constituído por duas coortes (uma delas aleatorizada, a outra de braço único), que pretendeu avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib, em doentes adultos com diagnóstico de MW sem tratamento prévio ou recidivantes/refratários após tratamento prévio. A Coorte 1 incluiu doentes com mutação MYD88, tendo estes doentes sido aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com zanubrutinib (braço A) ou ibrutinib (braço B). A Coorte 2 incluiu doentes sem mutação MYD88 ou para os quais o estado mutacional era desconhecido, tendo estes doentes sido tratados com zanubrutinib (braço C). Nos braços A e C, os doentes receberam o medicamento de estudo (zanubrutinib), por via oral, na dose de 160mg duas vezes por dia (dose diária de 320mg) e no braço B, os doentes receberam o medicamento comparador (ibrutinib), por via oral, na dose de 420mg uma vez por dia (dose diária de 420mg). O tratamento era mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte, decisão do investigador, remoção de consentimento pelo doente, ou término do estudo por parte do promotor.

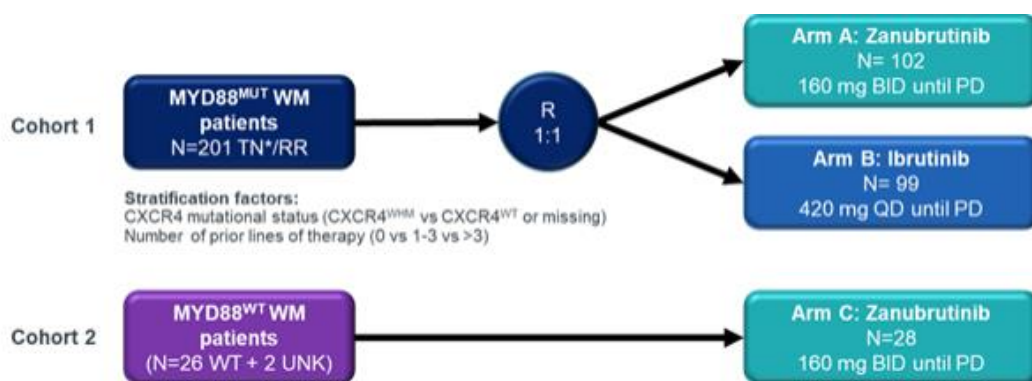


Figura 1. Desenho do estudo ASPEN

Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos adultos (com 18 ou mais anos de idade) com confirmação clínica e histológica de MW que apresentassem doença recidivante/refratária (doença recidivante definida como progressão da doença ≥ 6 meses depois de alcançar resposta completa ou resposta parcial muito boa/resposta parcial,

e a refratariedade definida como falência prévia ou progressão da doença <6 meses após início da terapêutica) ou que não tivessem recebido qualquer terapêutica prévia e fossem considerados inelegíveis para imuno(químio)terapia pelo investigador (com base em comorbilidades e/ou fatores de risco). Os doentes tinham de apresentar necessidade de terapêutica sistémica (de acordo com os critérios de consenso IWWM-7), doença mensurável (definida como níveis de IgM sérica > 0,5 g/dL), ECOG PS 0 a 2 e funções renal, hepática e medular adequadas.

Foram excluídos doentes com realização de tratamento prévio com um inibidor BTK, evidência de transformação da doença, envolvimento do sistema nervoso central por MW, história de tumores malignos ativos nos dois anos anteriores, doença cardiovascular clinicamente importante, infeção ativa, história de hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral.

Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Nos braços A e B (Coorte 1), a aleatorização foi realizada centralmente, com recurso a um *Interactive Voice Response System* (IVRS), com alocação (proporção 1:1) para tratamento com zanubrutinib ou ibrutinib.

Os fatores de estratificação foram os seguintes: Estado mutacional CXCR4 (CXCR4 mutado vs. CXCR4 *wild-type* vs. desconhecido); número de linhas terapêuticas prévias (0 vs. 1 a 3 vs. >3).

O estudo ASPEN foi um estudo aberto, não tendo sido implementadas medidas de ocultação ao nível dos participantes e investigadores. Os membros do comité de revisão central (indicador primário) estavam ocultados quanto à alocação do tratamento e os avaliadores da comissão de monitorização de dados não estavam ocultados na revisão dos dados de segurança.

Procedimentos

Nos braços A e C, os doentes receberam zanubrutinib 160 mg (duas cápsulas de 80mg) duas vezes por dia, por via oral (total de 320 mg por dia), em ciclos de 28 dias. No braço B, os doentes receberam ibrutinib 420 mg (três cápsulas de 140mg) uma vez por dia, por via oral, em ciclos de 28 dias. O tratamento era mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte, decisão do investigador, remoção de consentimento pelo doente, ou término do estudo por parte do promotor.

Eram permitidas interrupções temporárias e reduções de dose em caso de toxicidade de acordo com critérios de toxicidade previamente estabelecidos e definidos no protocolo de estudo.

O estudo compreendeu uma fase de *screening* (até 35 dias antes da primeira dose do medicamento de estudo), uma fase de tratamento e uma fase de seguimento. Durante o período de tratamento, os doentes eram avaliados a cada 28 dias (+/- 4 dias) nos primeiros 13 ciclos de tratamento e posteriormente a cada 84 dias (+/- 7 dias). Esta avaliação incluía avaliação da função cardíaca, ECOG PS, sinais vitais, exame físico, sintomas B, terapêuticas concomitantes, eventos adversos e avaliação laboratorial (incluindo avaliação da resposta ao tratamento). Os doentes eram avaliados a cada 3 ciclos por TC cervico-toraco-abdomino-pélvica, complementada por RM se indicado. Os dados de qualidade de vida reportados pelos doentes foram recolhidos com recurso aos questionários EQ-5D-5L e EORTC QLQ-C30 no basal, a cada 3 ciclos nas primeiras 48 semanas, e a cada 6 ciclos daí em diante (até à descontinuação do tratamento).

Após descontinuação do tratamento, os doentes foram avaliados numa visita 30 dias (+/- 7 dias) após a última dose (*safety follow-up*) e em visitas de seguimento a cada 12 semanas (+/-14 dias). O seguimento incluía a recolha de informação relativa a tratamentos antineoplásicos, estado vital, TC cervico-toraco-abdomino-pélvica e avaliação laboratorial.

No final do estudo, os doentes que se encontravam sob tratamento foram convidados a transitar e a continuar o tratamento no estudo de seguimento de longo termo (BGB-3111-LTE1).

Tabela 4. Procedimentos no estudo ASPEN

	Pre-treatment	Treatment Each cycle = 28 days				End of Treatment	Follow-Up	
	Screening ¹	Cycle 1	Cycle 2	Cycles 3-13	C16, C19, C22+ (every 3 cycles) Patients must come every cycle for CBC, study drug, and patient diary review	EOT	Safety Follow-Up Visit ¹⁸	Follow-Up (every 12 weeks)
Day of cycle	-35 to -1	D1	D1±4	D1±4	D1±7	≤7 days after last dose	30 days after last dose	≤ 14 days
Informed consent	X ²							
Inclusion/exclusion criteria	X ³							
Demography	X ⁴							
Medical/surgical history/current medical conditions	X ⁵							
WM diagnosis	X ⁶							
Prior antineoplastic therapy	X							
Randomization via IRT	X ⁷							
12-lead ECG ⁸	X	X	X	X (every 4 cycles)	X (every 4 cycles)	X		
ECHO/MUGA	X ⁹							
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	
Height (cm)	X							
Weight (kg) ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X	
Vital signs / physical examination / B symptoms assessment/ review and documentation of baseline reasons for treatment initiation and review for arrhythmia signs/symptoms ¹⁰	X	X	X	X	X	X	X	
CBC ¹¹	X	X	X	X	X (every cycle)	X		
Chemistry and β2-microglobulin ¹¹	X	X	X	X	X	X		
Coagulation ¹¹	X							
Urinalysis ¹¹	X	X	X	X	X	X		
Quantitative serum immunoglobulins ¹¹ (starting at end of Cycle 1/start of Cycle 2)	X	X (pre- dose)	X	X	X	X		X ¹¹
Response Assessment ¹¹			X	X	X	X		X
SPEP and serum immunofixation ¹¹	X	X (pre- dose)	X	X	X	X		X ¹¹
Cold agglutinins ¹¹	X	For any abnormal result, the abnormal test should be repeated every cycle for the first 48 weeks, then every 3 cycles, and at time of suspected CR. Once normalized, to be repeated every 3 cycles and at time of suspected CR						
Cryoglobulin ¹¹	X							
Anti-MAG ¹¹	X							
Serum viscosity ¹¹	X							
Iron, TIBC and Ferritin ¹¹	X							
Hepatitis B/C testing ¹¹	X	Patient negative for HBsAg, HBcAb positive, and HBV DNA negative must undergo monthly HBV DNA screening by PCR. Patient positive for HCV antibody but negative for HCV RNA must undergo monthly HCV RNA screening.						
Pregnancy test (if applicable) ¹¹	X (within 7 days of randomization)	X (Day 1 and Day 28)	Every 4 weeks (Day 28 of each cycle)			Every 4 weeks (cycle) for at least 90 days after the last dose of study drug		
Pharmacokinetics ¹²		X	X					
Study drug administration (zanubrutinib or ibrutinib) ¹³		X	Continuous dosing in 28-day cycles (28-day ± 3-day cycles after C13) until PD, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent					
Biopsy for amyloidosis (eg, Fat pad/bone marrow) ¹⁴		At time of suspected CR only in patients with known amyloidosis						
Bone marrow biopsy/aspiration ¹⁵	X ¹⁵	At 48 weeks (C13D1), at time of suspected CR, and as clinically indicated. Optional bone marrow aspiration collection for correlative study in patients with PD						
Imaging ¹⁶	X	Every 12 weeks (starting C4D1) during the first 48 weeks (ending C13D1), then every 24 weeks (ie, every 6 cycles) thereafter (±7 days)					X ¹⁶	X ¹⁶
QOL (EORTC QLQ-C30) and EQ-5D ¹⁷	X	Every 12 weeks (starting C4D1) during the first 48 weeks (ending C13D1), then every 24 weeks (ie, every 6 cycles) thereafter						
Brain CT/MRI scan with contrast		As clinically indicated						
Concomitant medications and medical resource utilization ¹⁷		Throughout study						
AEs/SAEs ¹⁹		Throughout study						
Antineoplastic therapies since discontinuation of study drug							X ²⁰	X ²⁰
Survival follow-up								X ²⁰
Patient diary ²¹		X	X	X	X (every cycle)	X		

Fonte: Extraído de referência 1

Medidas de resultado

A medida de resultado primária de eficácia foi a proporção de doentes que alcançou resposta completa ou muito boa resposta parcial (taxa de resposta), através da avaliação de um comité de revisão independente, utilizando uma adaptação dos critérios de resposta do IWWM-6.

As medidas de eficácia secundárias foram as seguintes: Taxa de resposta *major* (proporção de doentes que atingiram resposta completa, muito boa resposta parcial e resposta parcial) determinada pelo comité de revisão central (tendo este indicador sido definido como *endpoint* secundário chave); taxa de resposta (resposta completa e muito boa resposta parcial) de acordo com a avaliação do investigador; duração da resposta (de acordo com a avaliação do comité de revisão central e também de acordo com a avaliação do investigador); sobrevivência livre de progressão (SLP), através da avaliação do comité de revisão independente; SLP de acordo com a avaliação do investigador; efeito anti-linfoma.

Os *endpoints* de eficácia exploratórios (Coorte 1) foram os seguintes: taxa de resposta *major* de acordo com o estado mutacional CXCR4; tempo até resposta; sobrevivência global (SG); tempo até ao tratamento seguinte; variação da qualidade de vida; utilização dos recursos de saúde. Os *endpoints* de eficácia exploratórios (Coorte 2) incluíram: taxa de resposta, taxa de resposta major, taxa de resposta global, SLP, duração da resposta e SG.

As medidas de segurança incluíram a ocorrência, gravidade, ponto temporal e causa de eventos adversos (classificados de acordo com o NCI CTCAE, versão 4.03). A segurança foi avaliada na população de doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento de estudo (população de segurança).

Análise estatística

Na Coorte 1, foram constituídas três populações para as análises de eficácia. A eficácia foi avaliada na população com intenção de tratar (ITT) incluindo todos os doentes aleatorizados; na população de doença recidivante/refratária, que incluiu todos os doentes randomizados que tinham recebido pelo menos uma linha terapêutica prévia para MW (população utilizada para a análise primária de eficácia); população por protocolo, que incluiu os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento

de estudo, que tivessem pelo menos uma medição pós-basal da IgM, e que não tivessem tido nenhum desvio importante ao protocolo de estudo.

Na Coorte 2, a eficácia foi avaliada na população que recebeu pelo menos uma dose do medicamento de estudo e que tinha confirmação do estado mutacional MYD88 *wild-type* (análise por protocolo).

As hipóteses primárias do estudo eram a superioridade de zanubrutinib, quando comparado com ibrutinib, na população de doença recidivante/refractária, e a superioridade de zanubrutinib, quando comparado com ibrutinib, na população ITT, testadas de forma hierárquica, com nível de significância unilateral de 0,025. No caso de se verificar a superioridade em qualquer das populações de análise, a taxa de resposta *major* (*endpoint* secundário chave) seria testada para não inferioridade (na população de doença recidivante/refractária no caso de se verificar superioridade apenas nesta população de análise, ou na população ITT no caso de se verificar a superioridade do zanubrutinib em ambos).

Foi planeado um tamanho amostral de 150 doentes para a Coorte 1, sendo estimada uma taxa de resposta no grupo zanubrutinib de 35% e uma taxa de resposta no grupo ibrutinib de 15%, o que forneceria ao ensaio um poder de 81,4% para detetar superioridade de zanubrutinib vs. ibrutinib, com um nível de significância estatística unilateral de 0,025, correspondendo a um nível de significância estatística bilateral de 0,05.

Assumindo uma taxa de resposta *major* de 0,90 e 0,80 nos grupos zanubrutinib e ibrutinib, respetivamente, o ensaio teria um poder estatístico de 96,8% com uma margem de não inferioridade de 12%. Os restantes indicadores secundários não foram controlados para multiplicidade.

Foram planeadas uma análise primária (data de corte: 31/08/2019) e uma análise final (data de corte: 29/07/2022) tendo sido realizadas duas análises adicionais (datas de corte: 31/03/2020 e 31/08/2020). Uma comissão de monitorização de dados (CMD), independente, monitorizou periodicamente o ensaio (dados de segurança) e providenciou recomendações formais quanto à continuação ou conclusão do estudo.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo decorreu em 60 centros de 12 países (Austrália, República Checa, França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Polónia, Espanha, Suécia, Reino Unido e EUA). Na Coorte 1, foram randomizados 201 doentes (102 alocados a zanubrutinib e 99 a ibrutinib) tendo 199 recebido pelo menos uma dose do medicamento de estudo (101 no braço A e 98 no braço B).

À data de corte para a análise final, o tempo de seguimento mediano foi de 48,33 meses e 48,39 meses nos braços ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente (Coorte 1). Não é clara qual a exaustividade de seguimento (i.e., não foram apresentados dados para o número de doentes perdidos para seguimento).

Aquando do término do estudo, 31 (15,4%) doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos, 27 doentes (13,4%) por doença progressiva, enquanto que 117 doentes (58,2%) ainda se encontravam sob tratamento e foram convidados a continuar o mesmo no estudo de seguimento de longo termo.

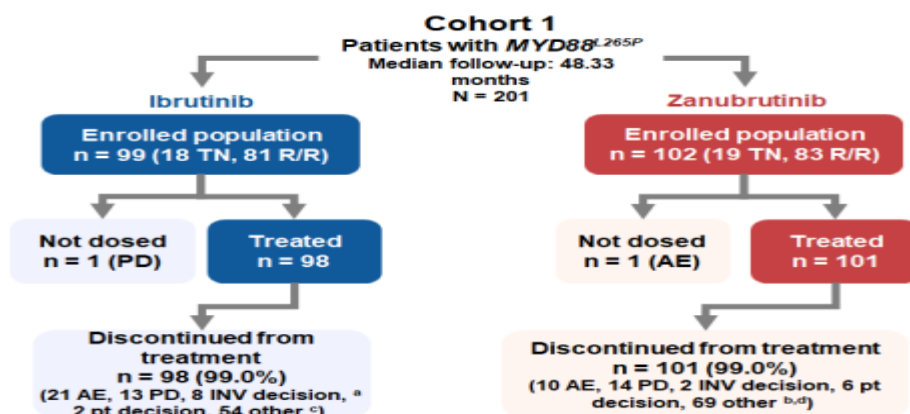


Figura 2. Fluxo de doentes no estudo ASPEN (Coorte 1)

Fonte: Extraído de referência 1

Na coorte 2, foram recrutados 28 doentes tendo todos recebido pelo menos uma dose do medicamento de estudo. À data de corte para a análise final, o tempo de seguimento mediano foi de 47,18 meses. Não é clara qual a exaustividade de seguimento (i.e., não foram apresentados dados para o número de doentes perdidos para seguimento). Aquando do término do estudo, 8 (28,6%) doentes haviam

descontinuado o tratamento por doença progressiva, 6 doentes (21,4%) haviam descontinuado o tratamento por eventos adversos, enquanto que 10 doentes (35,7%) ainda se encontravam sob tratamento e foram convidados a continuar o mesmo no estudo de seguimento de longo termo.

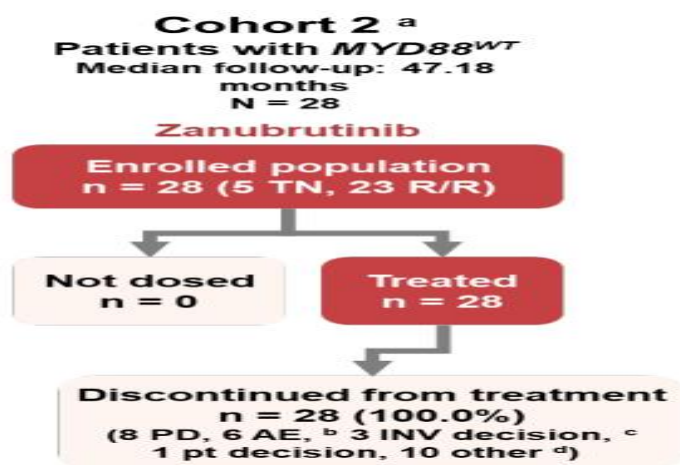


Figura 3. Fluxo de doentes no estudo ASPEN (Coorte 2)

Fonte: Extraído de referência 1

Características clínico-demográficas dos doentes incluídos

As características demográficas e clínicas basais dos doentes na Coorte 1 e Coorte 2 estão representadas nas Tabelas 5 e 6, respetivamente.

Coorte 1: No basal, os doentes tinham em média 70 anos, 66,7% eram homens, 90,5% eram de raça caucasiana randomizados na Europa (59,7%) ou Austrália/Nova Zelândia (30,8%). A maioria das características demográficas era similar entre os braços de tratamento, com exceção da idade. A proporção de doentes com >75 anos ou ≤65 anos, era maior no braço zanubrutinib em comparação com o braço ibrutinib. Existiam também diferenças entre os doentes sem tratamento prévio e os doentes recidivantes/refratários, com maior proporção de doentes >75 anos e ECOG 1 nos doentes sem tratamento prévio.

A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial até à primeira dose do tratamento de estudo, nos doentes sem tratamento prévio (n=37) e recidivantes/refratários (n=164), foi de 1,26 anos e 5,59, respetivamente. No global, 36,8% dos doentes tinham níveis de IgM ≥40 g/L; 64,2% dos doentes (66,7%

no braço ibrutinib e 61,8% no braço zanubrutinib) apresentavam doença extramedular; a maioria dos doentes, nos dois braços, apresentava um risco IPSS intermédio ou alto (86,9% no braço ibrutinib e 83,3% no braço zanubrutinib); 90,0% (90,9% no braço ibrutinib e 89,2% no braço zanubrutinib) tinham mutação MYD88MUT/CXCR4WT.

Tabela 5. Características demográficas e clínicas dos doentes – Coorte 1 - estudo ASPEN (pop. ITT)

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Total (N = 37)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)	Total (N = 164)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Total (N = 201)
Age (Years)									
Mean (SD)	71.4 (11.70)	70.4 (9.55)	70.9 (10.51)	69.6 (7.78)	68.9 (10.45)	69.2 (9.21)	69.9 (8.58)	69.2 (10.26)	69.5 (9.46)
Median	72.0	74.0	73.0	69.0	69.0	69.0	70.0	70.0	70.0
Min, Max	38, 89	50, 81	38, 89	52, 90	45, 87	45, 90	38, 90	45, 87	38, 90
Age group, n (%)									
≤ 65 years	3 (16.7)	5 (26.3)	8 (21.6)	26 (32.1)	36 (43.4)	62 (37.8)	29 (29.3)	41 (40.2)	70 (34.8)
> 65 years	15 (83.3)	14 (73.7)	29 (78.4)	55 (67.9)	47 (56.6)	102 (62.2)	70 (70.7)	61 (59.8)	131 (65.2)
≤ 75 years	12 (66.7)	12 (63.2)	24 (64.9)	65 (80.2)	56 (67.5)	121 (73.8)	77 (77.8)	68 (66.7)	145 (72.1)
> 75 years	6 (33.3)	7 (36.8)	13 (35.1)	16 (19.8)	27 (32.5)	43 (26.2)	22 (22.2)	34 (33.3)	56 (27.9)
Sex, n (%)									
Male	12 (66.7)	11 (57.9)	23 (62.2)	53 (65.4)	58 (69.9)	111 (67.7)	65 (65.7)	69 (67.6)	134 (66.7)
Female	6 (33.3)	8 (42.1)	14 (37.8)	28 (34.6)	25 (30.1)	53 (32.3)	34 (34.3)	33 (32.4)	67 (33.3)
Race, n (%)									
Asian	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (2.0)
White	17 (94.4)	16 (84.2)	33 (89.2)	77 (95.1)	72 (86.7)	149 (90.9)	94 (94.9)	88 (86.3)	182 (90.5)
Not Reported/Unknown	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	4 (4.9)	9 (10.8)	13 (7.9)	5 (5.1)	10 (9.8)	15 (7.5)
Ethnicity, n (%)									
Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	17 (89.5)	35 (94.6)	73 (90.1)	65 (78.3)	138 (84.1)	91 (91.9)	82 (80.4)	173 (86.1)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	4 (4.8)	8 (4.9)	4 (4.0)	4 (3.9)	8 (4.0)
Not Reported/Unknown	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	4 (4.9)	14 (16.9)	18 (11.0)	4 (4.0)	16 (15.7)	20 (10.0)
ECOG Performance Status, n (%)									
0	6 (33.3)	7 (36.8)	13 (35.1)	36 (44.4)	39 (47.0)	75 (45.7)	42 (42.4)	46 (45.1)	88 (43.8)
1	10 (55.6)	11 (57.9)	21 (56.8)	40 (49.4)	39 (47.0)	79 (48.2)	50 (50.5)	50 (49.0)	100 (49.8)
2	2 (11.1)	1 (5.3)	3 (8.1)	5 (6.2)	5 (6.0)	10 (6.1)	7 (7.1)	6 (5.9)	13 (6.5)
HBcAb, n (%)									
Positive	1 (5.6)	2 (10.5)	3 (8.1)	3 (3.7)	5 (6.0)	8 (4.9)	4 (4.0)	7 (6.9)	11 (5.5)
Negative	17 (94.4)	17 (89.5)	34 (91.9)	77 (95.1)	78 (94.0)	155 (94.5)	94 (94.9)	95 (93.1)	189 (94.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
HCV antibody, n (%)									
Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Negative	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	79 (97.5)	83 (100.0)	162 (98.8)	97 (98.0)	102 (100.0)	199 (99.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
12-lead ECG at screening									
QTcF (msec), n (%)									
> 450	2 (11.1)	6 (31.6)	8 (21.6)	5 (6.2)	9 (10.8)	14 (8.5)	7 (7.1)	15 (14.7)	22 (10.9)
> 480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Total (N = 37)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)	Total (N = 164)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Total (N = 201)
Time from initial diagnosis to first dose ^a (Years)									
Mean (SD)	2.88 (4.095)	1.71 (2.462)	2.28 (3.362)	6.84 (4.983)	7.57 (6.273)	7.21 (5.667)	6.12 (5.053)	6.48 (6.189)	6.30 (5.647)
Median	1.73	0.53	1.26	5.93	5.30	5.59	4.94	4.25	4.63
Min, Max	0.1, 16.9	0.1, 9.3	0.1, 16.9	0.1, 24.9	0.1, 23.2	0.1, 24.9	0.1, 24.9	0.1, 23.2	0.1, 24.9
Number of prior lines of therapy, n (%)									
0	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (18.2)	19 (18.6)	37 (18.4)
1-3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	74 (91.4)	76 (91.6)	150 (91.5)	74 (74.7)	76 (74.5)	150 (74.6)
>3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (8.6)	7 (8.4)	14 (8.5)	7 (7.1)	7 (6.9)	14 (7.0)
Time from last progression to first dose (Months)									
n	0	0	0	61	52	113	61	52	113
Mean (SD)				7.46 (12.652)	4.05 (3.870)	5.89 (9.771)	7.46 (12.652)	4.05 (3.870)	5.89 (9.771)
Median				2.23	2.92	2.46	2.23	2.92	2.46
Min, Max				0.3, 65.3	0.8, 18.1	0.3, 65.3	0.3, 65.3	0.8, 18.1	0.3, 65.3
Baseline IgM (g/L, Central Lab)									
n	18	19	37	80	83	163	98	102	200
Mean (SD)	41.08 (26.768)	38.61 (21.972)	39.82 (24.111)	35.23 (19.391)	31.95 (17.231)	33.56 (18.340)	36.31 (20.904)	33.19 (18.273)	34.72 (19.620)
Median	36.80	35.70	36.70	33.40	30.40	32.30	34.15	31.75	32.85
Min, Max	9.9, 100.0	8.1, 86.9	8.1, 100.0	2.4, 108.0	5.8, 73.0	2.4, 108.0	2.4, 108.0	5.8, 86.9	2.4, 108.0
Baseline IgM (Central Lab), n (%)									
≥ 40 g/L	8 (44.4)	8 (42.1)	16 (43.2)	30 (37.0)	28 (33.7)	58 (35.4)	38 (38.4)	36 (35.3)	74 (36.8)
< 40 g/L	10 (55.6)	11 (57.9)	21 (56.8)	50 (61.7)	55 (66.3)	105 (64.0)	60 (60.6)	66 (64.7)	126 (62.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Baseline β2-microglobulin (mg/L, Central Lab)									
n	18	19	37	81	83	164	99	102	201
Mean (SD)	4.69 (2.269)	4.91 (2.434)	4.80 (2.325)	4.65 (2.342)	4.92 (3.022)	4.79 (2.702)	4.66 (2.318)	4.92 (2.910)	4.79 (2.632)
Median	4.05	4.70	4.40	4.20	4.10	4.15	4.20	4.25	4.20
Min, Max	1.8, 10.3	2.1, 12.1	1.8, 12.1	1.7, 13.6	1.6, 21.7	1.6, 21.7	1.7, 13.6	1.6, 21.7	1.6, 21.7
Baseline β2-microglobulin (Central Lab), n (%)									
> 3 mg/L	14 (77.8)	13 (68.4)	27 (73.0)	60 (74.1)	62 (74.7)	122 (74.4)	74 (74.7)	75 (73.5)	149 (74.1)
≤ 3 mg/L	4 (22.2)	6 (31.6)	10 (27.0)	21 (25.9)	21 (25.3)	42 (25.6)	25 (25.3)	27 (26.5)	52 (25.9)
Genotype by LDT/Sanger Method (Central Lab), n (%)									
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}	17 (94.4)	18 (94.7)	35 (94.6)	73 (90.1)	73 (88.0)	146 (89.0)	90 (90.9)	91 (89.2)	181 (90.0)
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WHIM}	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	8 (9.9)	10 (12.0)	18 (11.0)	8 (8.1)	11 (10.8)	19 (9.5)
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
MYD88 ^{UNK} /CXCR4 ^{UNK}	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
CXCR4 per NGS, n (%)									
WHIM	1 (5.6)	8 (42.1)	9 (24.3)	19 (23.5)	25 (30.1)	44 (26.8)	20 (20.2)	33 (32.4)	53 (26.4)
FS	0 (0.0)	5 (26.3)	5 (13.5)	7 (8.6)	14 (16.9)	21 (12.8)	7 (7.1)	19 (18.6)	26 (12.9)
NS	1 (5.6)	3 (15.8)	4 (10.8)	12 (14.8)	11 (13.3)	23 (14.0)	13 (13.1)	14 (13.7)	27 (13.4)
WT	16 (88.9)	11 (57.9)	27 (73.0)	56 (69.1)	54 (65.1)	110 (67.1)	72 (72.7)	65 (63.7)	137 (68.2)
Unknown	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	6 (7.4)	4 (4.8)	10 (6.1)	7 (7.1)	4 (3.9)	11 (5.5)
Extramedullary Disease per Investigator ^b , n (%)									
Yes	12 (66.7)	10 (52.6)	22 (59.5)	54 (66.7)	53 (63.9)	107 (65.2)	66 (66.7)	63 (61.8)	129 (64.2)
Lymphadenopathy	11 (61.1)	9 (47.4)	20 (54.1)	51 (63.0)	52 (62.7)	103 (62.8)	62 (62.6)	61 (59.8)	123 (61.2)
Splenomegaly	3 (16.7)	4 (21.1)	7 (18.9)	13 (16.0)	12 (14.5)	25 (15.2)	16 (16.2)	16 (15.7)	32 (15.9)
Other	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
No	6 (33.3)	9 (47.4)	15 (40.5)	27 (33.3)	30 (36.1)	57 (34.8)	33 (33.3)	39 (38.2)	72 (35.8)
Bone marrow involvement (%)									
n	17	19	36	72	77	149	89	96	185
Mean (SD)	61.06 (28.433)	61.32 (21.975)	61.19 (24.858)	51.65 (29.572)	50.91 (27.275)	51.27 (28.314)	53.45 (29.434)	52.97 (26.533)	53.20 (27.890)
Median	70.00	70.00	70.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Min, Max	8.0, 90.0	10.0, 90.0	8.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0
WM IPSS per SPEP (Derived) ^c , n (%)									
Low	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	12 (14.8)	16 (19.3)	28 (17.1)	13 (13.1)	17 (16.7)	30 (14.9)
Intermediate	8 (44.4)	8 (42.1)	16 (43.2)	34 (42.0)	30 (36.1)	64 (39.0)	42 (42.4)	38 (37.3)	80 (39.8)
High	9 (50.0)	10 (52.6)	19 (51.4)	35 (43.2)	37 (44.6)	72 (43.9)	44 (44.4)	47 (46.1)	91 (45.3)
Baseline hemoglobin (g/L)									
n	18	19	37	81	83	164	99	102	201
Mean (SD)	106.78 (20.744)	96.79 (14.692)	101.65 (18.350)	109.54 (19.552)	106.13 (19.798)	107.82 (19.691)	109.04 (19.694)	104.39 (19.237)	106.68 (19.554)
Median	99.50	93.00	97.00	110.00	104.00	107.00	109.00	102.50	104.00
Min, Max	72.0, 141.0	81.0, 138.0	72.0, 141.0	72.0, 159.0	53.0, 152.0	53.0, 159.0	72.0, 159.0	53.0, 152.0	53.0, 159.0
Baseline hemoglobin, n (%)									
≤ 110 g/L	10 (55.6)	16 (84.2)	26 (70.3)	43 (53.1)	51 (61.4)	94 (57.3)	53 (53.5)	67 (65.7)	120 (59.7)
> 110 g/L	8 (44.4)	3 (15.8)	11 (29.7)	38 (46.9)	32 (38.6)	70 (42.7)	46 (46.5)	35 (34.3)	81 (40.3)
Baseline platelet, (10 ⁹ /L)									

n	18	19	37	81	83	164	99	102	201
Mean (SD)	255.28 (55.894)	247.89 (100.063)	251.49 (80.595)	232.54 (117.173)	238.84 (110.467)	235.73 (113.522)	236.68 (108.754)	240.53 (108.187)	238.63 (108.212)
Median	252.00	266.00	259.00	231.00	233.00	232.00	236.00	236.85	236.00
Min, Max	177.0, 383.0	71.0, 442.0	71.0, 442.0	43.0, 542.0	34.0, 564.0	34.0, 564.0	43.0, 542.0	34.0, 564.0	34.0, 564.0
Baseline platelet, n (%)									
≤ 100 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (5.4)	12 (14.8)	10 (12.0)	22 (13.4)	12 (12.1)	12 (11.8)	24 (11.9)
> 100 x 10 ⁹ /L	18 (100.0)	17 (89.5)	35 (94.6)	69 (85.2)	73 (88.0)	142 (86.6)	87 (87.9)	90 (88.2)	177 (88.1)
Baseline ANC, (10 ⁹ /L)									
n	18	19	37	81	82	163	99	101	200
Mean (SD)	3.65 (1.254)	3.43 (1.725)	3.53 (1.498)	3.23 (1.461)	3.18 (1.399)	3.20 (1.426)	3.30 (1.429)	3.23 (1.460)	3.26 (1.442)
Median	3.40	3.64	3.60	3.00	3.09	3.01	3.10	3.10	3.10
Min, Max	1.6, 6.6	0.6, 8.5	0.6, 8.5	0.4, 7.6	0.8, 8.0	0.4, 8.0	0.4, 7.6	0.6, 8.5	0.4, 8.5
Baseline ANC, n (%)									
≤ 1.5 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	3 (15.8)	3 (8.1)	7 (8.6)	8 (9.6)	15 (9.1)	7 (7.1)	11 (10.8)	18 (9.0)
> 1.5 x 10 ⁹ /L	18 (100.0)	16 (84.2)	34 (91.9)	74 (91.4)	74 (89.2)	148 (90.2)	92 (92.9)	90 (88.2)	182 (90.5)
Missing ^d	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Cytopenia ^d , n (%)									
Yes	10 (55.6)	16 (84.2)	26 (70.3)	47 (58.0)	55 (66.3)	102 (62.2)	57 (57.6)	71 (69.6)	128 (63.7)
No	8 (44.4)	3 (15.8)	11 (29.7)	34 (42.0)	28 (33.7)	62 (37.8)	42 (42.4)	31 (30.4)	73 (36.3)
Cryoglobulinemia (Central Lab), n (%)									
Positive	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	7 (8.6)	4 (4.8)	11 (6.7)	7 (7.1)	5 (4.9)	12 (6.0)
Negative	16 (88.9)	13 (68.4)	29 (78.4)	67 (82.7)	78 (94.0)	145 (88.4)	83 (83.8)	91 (89.2)	174 (86.6)
Not available	2 (11.1)	5 (26.3)	7 (18.9)	7 (8.6)	1 (1.2)	8 (4.9)	9 (9.1)	6 (5.9)	15 (7.5)
Prior radiotherapy, n (%)									
Yes	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	5 (6.2)	3 (3.6)	8 (4.9)	7 (7.1)	3 (2.9)	10 (5.0)
No	16 (88.9)	19 (100.0)	35 (94.6)	76 (93.8)	80 (96.4)	156 (95.1)	92 (92.9)	99 (97.1)	191 (95.0)
Prior transplants, n (%)									
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
No	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)	80 (98.8)	80 (96.4)	160 (97.6)	98 (99.0)	99 (97.1)	197 (98.0)

	Treatment Naive			Relapsed/Refractory			Overall		
	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Total (N = 37)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)	Total (N = 164)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)	Total (N = 201)
Clinical indications									
B-symptoms ^a	4 (22.2)	6 (31.6)	10 (27.0)	22 (27.2)	29 (34.9)	51 (31.1)	26 (26.3)	35 (34.3)	61 (30.3)
Fatigue	10 (55.6)	14 (73.7)	24 (64.9)	47 (58.0)	43 (51.8)	90 (54.9)	57 (57.6)	57 (55.9)	114 (56.7)
Hyperviscosity	8 (44.4)	7 (36.8)	15 (40.5)	19 (23.5)	20 (24.1)	39 (23.8)	27 (27.3)	27 (26.5)	54 (26.9)
Symptomatic or bulky lymphadenopathy ^b	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	7 (8.6)	10 (12.0)	17 (10.4)	8 (8.1)	10 (9.8)	18 (9.0)
Symptomatic hepatomegaly and/or splenomegaly	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	4 (4.9)	2 (2.4)	6 (3.7)	6 (6.1)	2 (2.0)	8 (4.0)
Symptomatic organomegaly and/or organ or tissue infiltration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Peripheral neuropathy due to WM	4 (22.2)	6 (31.6)	10 (27.0)	18 (22.2)	18 (21.7)	36 (22.0)	22 (22.2)	24 (23.5)	46 (22.9)
Laboratory indications									
Symptomatic cryoglobulinemia	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Cold agglutinin anemia	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
Immune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (2.4)	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)
Nephropathy related to WM	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Amyloidosis related to WM	3 (16.7)	2 (10.5)	5 (13.5)	6 (7.4)	9 (10.8)	15 (9.1)	9 (9.1)	11 (10.8)	20 (10.0)
Hemoglobin ≤ 10 g/dL	10 (55.6)	12 (63.2)	22 (59.5)	30 (37.0)	36 (43.4)	66 (40.2)	40 (40.4)	48 (47.1)	88 (43.8)
Platelet count < 100 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (2.7)	12 (14.8)	11 (13.3)	23 (14.0)	12 (12.1)	12 (11.8)	24 (11.9)

Fonte: Extraído de referência 1

Coorte 2: No basal, os doentes tinham em média 72 anos, com igual percentagem de homens e mulheres, 96,4% eram de raça caucasiana randomizados na Europa (71,4%) ou Austrália/Nova Zelândia (21,4%).

A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial até à primeira dose do tratamento de estudo, no braço zanubrutinib foi mais curto do que na Coorte 1, foi de 3,65 anos *versus* 4,25. No global, oito em 28 (28,6%) doentes tinham níveis de IgM ≥40 g/L, incluindo dois de cinco (40,0%) doentes sem tratamento prévio; 16 de 28 (57,1%) doentes (três de cinco (60,0%) doentes sem tratamento prévio e 13 de 23 (56,5%) doentes recidivantes/refratários) apresentavam doença extramedular.

Tabela 6. Características demográficas e clínicas dos doentes – Coorte 2 - estudo ASPEN (pop. ITT)

	Treatment-naïve (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Age (Years)			
Mean (SD)	80.4 (6.31)	67.9 (13.77)	70.1 (13.57)
Median	81.0	71.0	72.0
Min, Max	71, 87	39, 87	39, 87
Age group, n (%)			
≤ 65 years	0 (0.0)	9 (39.1)	9 (32.1)
> 65 years	5 (100.0)	14 (60.9)	19 (67.9)
≤ 75 years	1 (20.0)	15 (65.2)	16 (57.1)
> 75 years	4 (80.0)	8 (34.8)	12 (42.9)
Sex, n (%)			
Male	3 (60.0)	11 (47.8)	14 (50.0)
Female	2 (40.0)	12 (52.2)	14 (50.0)
Race, n (%)			
White	4 (80.0)	23 (100.0)	27 (96.4)
Not Reported/Unknown	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	20 (87.0)	24 (85.7)
Hispanic or Latino	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
Not Reported/Unknown	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	3 (60.0)	6 (26.1)	9 (32.1)
1	1 (20.0)	14 (60.9)	15 (53.6)
2	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
HBsAb, n (%)			
Positive	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
Negative	5 (100.0)	21 (91.3)	26 (92.9)
HCV antibody, n (%)			
Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Negative	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
12-lead ECG at screening			
QTcF (msec), n (%)			
> 450	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
> 480	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Treatment-naïve (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Time from initial diagnosis to first dose ^a (Years)			
Mean (SD)	4.60 (5.560)	5.51 (4.862)	5.34 (4.895)
Median	1.51	3.99	3.65
Min, Max	0.1, 12.4	0.5, 20.3	0.1, 20.3
Number of prior lines of therapy, n (%)			
0	5 (100.0)	0 (0.0)	5 (17.9)
1-3	0 (0.0)	20 (87.0)	20 (71.4)
>3	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
Time from last progression to first dose (Months)			
n	0	16	16
Mean (SD)		2.62 (2.478)	2.62 (2.478)
Median		1.92	1.92
Min, Max		0.0, 10.4	0.0, 10.4
Baseline IgM (g/L, Central Lab)			
n	4	23	27
Mean (SD)	39.83 (25.516)	31.02 (16.697)	32.32 (17.922)
Median	36.05	28.50	28.50
Min, Max	13.8, 73.4	5.6, 69.9	5.6, 73.4
Baseline IgM (Central Lab), n (%)			
≥ 40 g/L	2 (40.0)	6 (26.1)	8 (28.6)
< 40 g/L	2 (40.0)	17 (73.9)	19 (67.9)
Missing	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
Baseline IgG (g/L, Central Lab)			
n	4	23	27
Mean (SD)	6.09 (3.216)	4.84 (3.018)	5.03 (3.017)
Median	6.38	4.03	5.13
Min, Max	1.9, 9.7	0.7, 12.6	0.7, 12.6
Baseline β2-microglobulin (mg/L, Central Lab)			
n	5	23	28
Mean (SD)	4.34 (2.384)	5.05 (3.194)	4.93 (3.038)
Median	3.70	3.80	3.75
Min, Max	2.2, 8.1	1.7, 13.7	1.7, 13.7
Baseline β2-microglobulin (Central Lab), n (%)			
> 3 mg/L	3 (60.0)	17 (73.9)	20 (71.4)
≤ 3 mg/L	2 (40.0)	6 (26.1)	8 (28.6)
Genotype by LDT/Sanger Method (Central Lab), n (%)			
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{WT}	5 (100.0)	18 (78.3)	23 (82.1)
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{WT/WT}	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)

MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
MYD88 ^{UNK} /CXCR4 ^{UNK}	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
CXCR4 per NGS, n (%)			
WHIM	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
FS	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
NS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WT	5 (100.0)	14 (60.9)	19 (67.9)
Unknown	0 (0.0)	8 (34.8)	8 (28.6)
Extramedullary Disease per Investigator ^b , n (%)			
Yes	3 (60.0)	13 (56.5)	16 (57.1)
Lymphadenopathy	2 (40.0)	13 (56.5)	15 (53.6)
Splenomegaly	1 (20.0)	3 (13.0)	4 (14.3)
Other	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
No	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Bone marrow involvement (%)			
n	4	22	26
Mean (SD)	24.00 (31.791)	29.59 (31.613)	28.73 (31.065)
Median	13.00	25.00	22.50
Min, Max	0.0, 70.0	0.0, 90.0	0.0, 90.0
WM IPSS per SPEP (Derived) ^c , n (%)			
Low	0 (0.0)	5 (21.7)	5 (17.9)
Intermediate	3 (60.0)	8 (34.8)	11 (39.3)
High	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Baseline hemoglobin (g/L)			
n	5	23	28
Mean (SD)	110.80 (16.634)	109.26 (20.172)	109.54 (19.311)
Median	105.00	108.00	108.00
Min, Max	94.0, 137.0	65.0, 140.0	65.0, 140.0
Baseline hemoglobin, n (%)			
≤ 110 g/L	3 (60.0)	12 (52.2)	15 (53.6)
> 110 g/L	2 (40.0)	11 (47.8)	13 (46.4)
Baseline platelet, (10 ⁹ /L)			
n	5	23	28
Mean (SD)	171.20 (32.244)	211.00 (99.148)	203.89 (91.678)
Median	177.00	213.00	191.50
Min, Max	136.0, 218.0	64.0, 470.0	64.0, 470.0
Baseline platelet, n (%)			
≤ 100 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	3 (13.0)	3 (10.7)
> 100 x 10 ⁹ /L	5 (100.0)	20 (87.0)	25 (89.3)

Baseline ANC, (10 ⁹ /L)			
n	5	23	28
Mean (SD)	2.66 (0.817)	3.49 (1.454)	3.34 (1.388)
Median	3.10	3.27	3.11
Min, Max	1.4, 3.4	1.8, 7.4	1.4, 7.4
Baseline ANC, n (%)			
≤ 1.5 x 10 ⁹ /L	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
> 1.5 x 10 ⁹ /L	4 (80.0)	23 (100.0)	27 (96.4)
Cytopenia ^d , n (%)			
Yes	3 (60.0)	13 (56.5)	16 (57.1)
No	2 (40.0)	10 (43.5)	12 (42.9)
Cryoglobulinemia (Central Lab), n (%)			
Positive	1 (20.0)	2 (8.7)	3 (10.7)
Negative	4 (80.0)	21 (91.3)	25 (89.3)
Not available	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior radiotherapy, n (%)			
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	5 (100.0)	23 (100.0)	28 (100.0)
Prior transplants, n (%)			
Yes	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
No	5 (100.0)	22 (95.7)	27 (96.4)

	Treatment-naïve (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 23)	Overall (N = 28)
Clinical indications			
B-symptoms ^a	1 (20.0)	9 (39.1)	10 (35.7)
Fatigue	2 (40.0)	15 (65.2)	17 (60.7)
Hyperviscosity	2 (40.0)	4 (17.4)	6 (21.4)
Symptomatic or bulky lymphadenopathy ^b	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
Symptomatic hepatomegaly and/or splenomegaly	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
Symptomatic organomegaly and/or organ or tissue infiltration	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
Peripheral neuropathy due to WM	1 (20.0)	2 (8.7)	3 (10.7)
Laboratory indications			
Symptomatic cryoglobulinemia	1 (20.0)	1 (4.3)	2 (7.1)
Cold agglutinin anemia	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
Immune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephropathy related to WM	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (3.6)
Amyloidosis related to WM	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (7.1)
Hemoglobin ≤ 10 g/dL	1 (20.0)	8 (34.8)	9 (32.1)
Platelet count < 100 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	4 (17.4)	4 (14.3)

Fonte: Extraído de referência 1

Entre os 164 doentes da Coorte 1 e 23 da Coorte 2 com doença recidivante/refratária, o número médio de terapêuticas prévias anticancerosas era uma.

Eficácia

Taxa de resposta (resposta completa e muito boa resposta parcial)

Na Coorte 1, e nos doentes com doença recidivante/refratária, a taxa de resposta foi de 38,6% no braço zanubrutinib e de 25,9% no braço ibrutinib, verificando-se uma diferença de risco de 13,9% (IC95% -0,4 a 28,1), não sendo rejeitada a hipótese nula ($p=0,0601$). Não se verificou, portanto, a superioridade de zanubrutinib face a ibrutinib neste indicador, nesta subpopulação, pelo que os restantes indicadores não foram testados formalmente de forma hierárquica.

Na análise ITT, a taxa de resposta foi de 38,2% no braço zanubrutinib e de 25,3% no braço ibrutinib, verificando-se uma diferença de risco de 13,9% (IC95% 1,0 a 26,7; $p=0,0374$).

Na coorte 2, a taxa de resposta foi de 30,8% no braço de zanubrutinib (IC95% 14,3 a 51,8; $p=0,0374$).

Tabela 7. Análise da taxa de resposta (Coorte 1) - estudo ASPEN

	Treatment-naïve		Relapsed/Refractory		Overall	
Response Category	Ibrutinib (N = 18)	Zanubrutinib (N = 19)	Ibrutinib (N = 81)	Zanubrutinib (N = 83)	Ibrutinib (N = 99)	Zanubrutinib (N = 102)
Best Overall Response, n (%)						
Complete response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Very good partial response (VGPR)	4 (22.2)	7 (36.8)	21 (25.9)	32 (38.6)	25 (25.3)	39 (38.2)
Partial response (PR)	9 (50.0)	10 (52.6)	46 (56.8)	35 (42.2)	55 (55.6)	45 (44.1)
Minor response (MR)	3 (16.7)	2 (10.5)	10 (12.3)	11 (13.3)	13 (13.1)	13 (12.7)
Stable disease (SD)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	3 (3.0)	3 (2.9)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.0)	1 (1.0)
Not evaluable (NE) ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment ^b	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	4 (22.2)	7 (36.8)	21 (25.9)	32 (38.6)	25 (25.3)	39 (38.2)
95% CI ^c	(6.4, 47.6)	(16.3, 61.6)	(16.8, 36.9)	(28.1, 49.9)	(17.1, 35.0)	(28.8, 48.4)
Risk Difference, % ^d		-		13.9		13.9
95% CI		(-, -)		(-0.4, 28.1)		(1.0, 26.7)
p-value ^e		-		0.0601		0.0374
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	13 (72.2)	17 (89.5)	67 (82.7)	67 (80.7)	80 (80.8)	84 (82.4)
95% CI ^c	(46.5, 90.3)	(66.9, 98.7)	(72.7, 90.2)	(70.6, 88.6)	(71.7, 88.0)	(73.6, 89.2)
Risk Difference, % ^d		-		-4.5		-0.5
95% CI		(-, -)		(-16.2, 7.3)		(-11.4, 10.5)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	16 (88.9)	19 (100.0)	77 (95.1)	78 (94.0)	93 (93.9)	97 (95.1)
95% CI ^c	(65.3, 98.6)	(82.4, 100.0)	(87.8, 98.6)	(86.5, 98.0)	(87.3, 97.7)	(88.9, 98.4)

Fonte: Extraído de referência 1

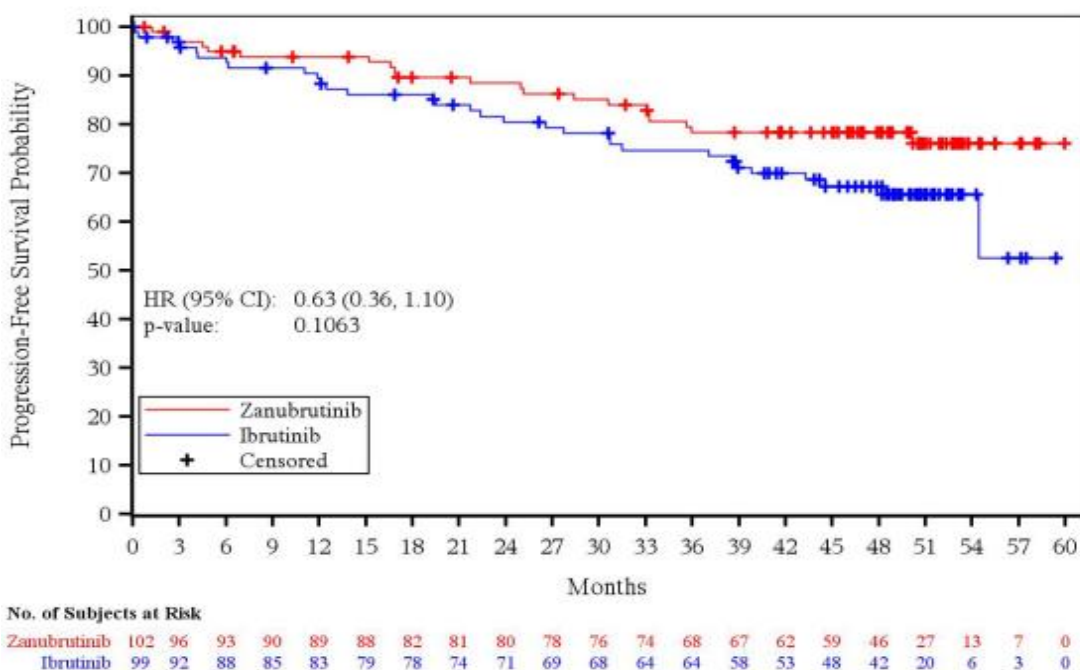
Tabela 8. Análise da taxa de resposta (Coorte 2) - estudo ASPEN

Response Category	Treatment-naïve (N = 5)	Relapsed/Refractory (N = 21)	Overall (N = 26)
Best Overall Response, n (%)			
Complete response (CR)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.8)
Very good partial response (VGPR)	0 (0.0)	7 (33.3)	7 (26.9)
Partial response (PR)	4 (80.0)	5 (23.8)	9 (34.6)
Minor response (MR)	1 (20.0)	4 (19.0)	5 (19.2)
Stable disease (SD)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (11.5)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.8)
Not evaluable (NE) ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued prior to first assessment ^b	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VGPR or CR Rate, n (%)	0 (0.0)	8 (38.1)	8 (30.8)
95% CI ^c	(0.0, 52.2)	(18.1, 61.6)	(14.3, 51.8)
Major Response Rate (PR or Better), n (%)	4 (80.0)	13 (61.9)	17 (65.4)
95% CI ^c	(28.4, 99.5)	(38.4, 81.9)	(44.3, 82.8)
Overall Response Rate (MR or Better), n (%)	5 (100.0)	17 (81.0)	22 (84.6)
95% CI ^c	(47.8, 100.0)	(58.1, 94.6)	(65.1, 95.6)

Fonte: Extraído de referência 1

Sobrevivência livre de progressão

Na coorte 1, tinham ocorrido 52 eventos (25,9%). A mediana de SLP não foi atingida, estimando-se uma razão de riscos de 0,63 na análise ITT (IC95% 0,36 a 1,10) e de 0,52 nos doentes com doença recidivante/refratária (IC95% 0,28 a 0,97).

**Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (Coorte 1) - estudo ASPEN**

Fonte: Extraído de referência 1

Na coorte 2, ocorreram 57,7% dos eventos, tendo a SLP mediana sido estimada em 44,8 meses (IC95% 13,7 a NE) no braço zanubrutinib.

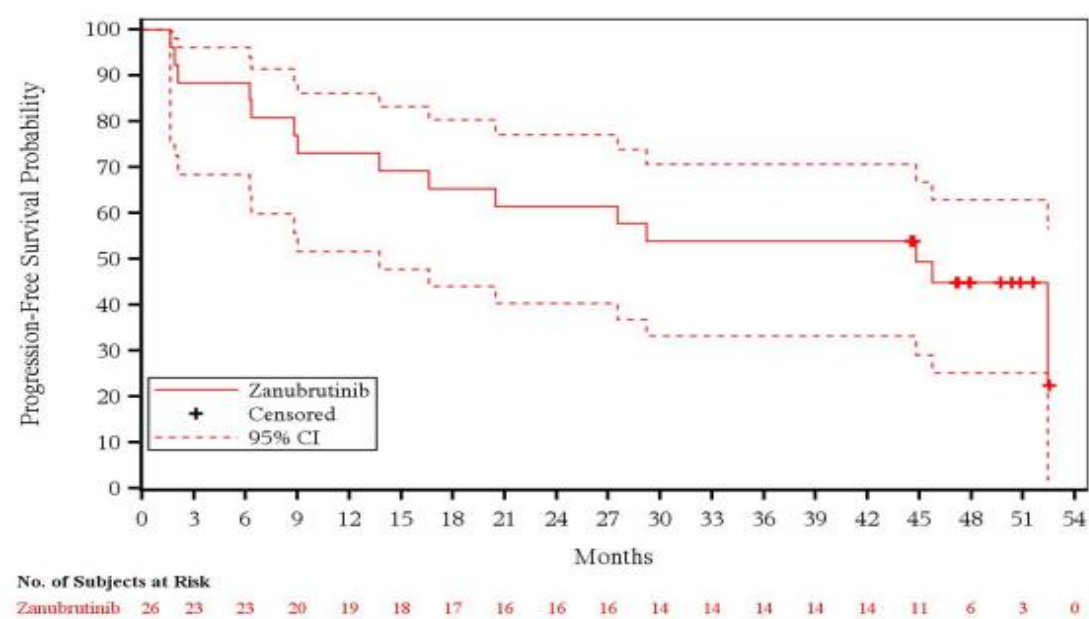


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (Coorte 2) - estudo ASPEN

Fonte: Extraído de referência 1

Sobrevivência global

Na Coorte 1, ocorreram 33 eventos (16,4%). A mediana de SG não foi atingida, estimando-se uma taxa de SG aos 48 meses na análise ITT de 86,4% (IC95% 77,7 a 91,9) e 82,7% (IC95% 73,3 a 89,1) nos braços zanubrutinib e ibrutinib, respetivamente.

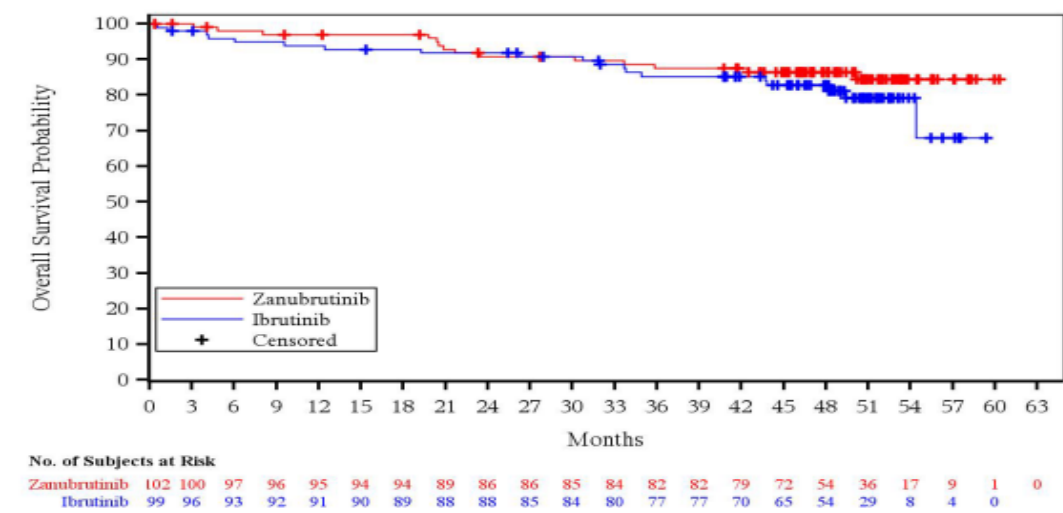


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de SG (Coorte 1) - estudo ASPEN

Fonte: Extraído de referência 1

Na coorte 2, ocorreram 19,2% dos eventos, não tendo sido atingida a mediana de SG.

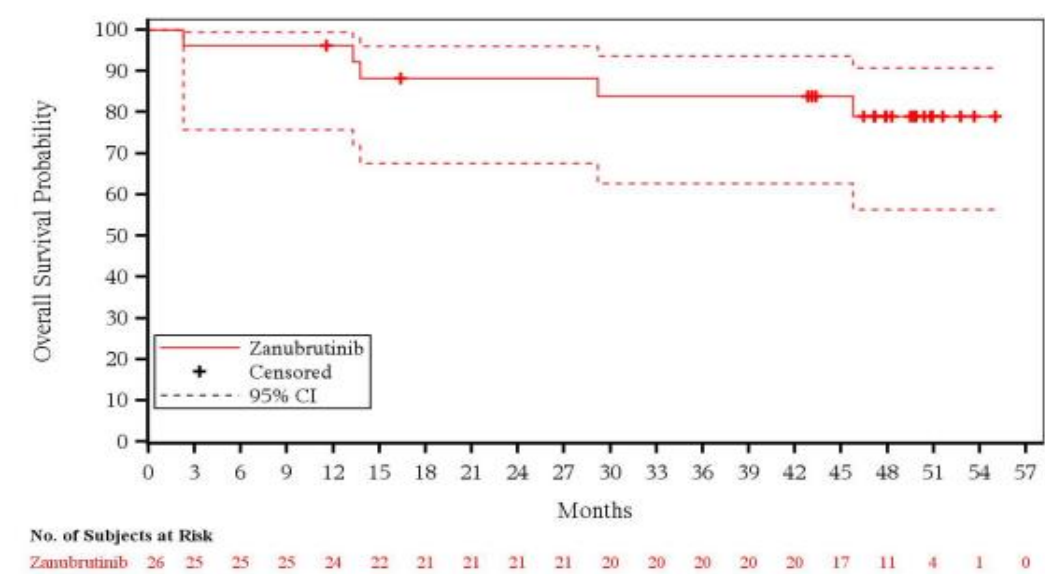


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de SG (Coorte 2) - estudo ASPEN

Fonte: Extraído de referência 1

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida exploratória baseada em *patient reported outcomes* (PRO). Verificou-se pior qualidade de vida devido à diarreia nos doentes do braço ibrutinib em comparação com o braço zanubrutinib (subescala do QLQ-C30 [*Quality of Life Questionnaire Core 30*]). Relativamente aos doentes que alcançaram VGPR/CR, os doentes no braço zanubrutinib registaram melhorias superiores nos sintomas e na funcionalidade. As melhorias significativas (> 10 pontos de melhoria em relação ao basal) foram observadas na pontuação *EuroQol 5 Dimension Questionnaire* (EQ-5D) *Visual Analogue Scale* (VAS), no estado de saúde global do QLQ-C30 e nas subescalas do QLQ-C30 perda de apetite, diarreia, dispneia, fadiga e função/capacidade física, social e de desempenho.

Não foram observadas, para qualquer dos braços de tratamento, melhorias clinicamente relevantes nas subescalas do QLQ-C30 referentes à função/capacidade emocional ou cognitiva, obstipação, náuseas e vômitos, dor e insónia.

Segurança

Na Coorte 1, ocorreram eventos adversos (por qualquer causa) em todos os doentes (199/199). Em relação aos eventos adversos avaliados como relacionados com o medicamento do estudo, estes ocorreram em 89,8% e 82,2% dos doentes nos braços ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente.

Os eventos adversos de grau 3/4, ocorreram em 73,5% e 76,2% dos doentes nos braços ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente.

No que respeita aos eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, estes verificaram-se em 21,4% e 9,9% dos doentes nos braços ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente.

Relativamente aos eventos adversos que levaram à morte, estes verificaram-se em 7,1% e 3,0% dos doentes nos braços ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente. No braço ibrutinib, 1 morte foi considerada como relacionada com o tratamento (evento adverso: pneumonia); no braço zanubrutinib, 3 mortes foram consideradas como relacionadas com o tratamento (eventos adversos: cardiomegalia, melanoma metastático e hematoma subdural).

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ e comparação indireta ajustada por correspondência (matching-adjusted indirect comparisons - MAIC)⁵

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foram considerados os resultados da comparação indireta, nomeadamente de uma revisão sistemática da literatura e do método *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) não ancorada, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(quimio)terapia ou associações com inibidores do proteossoma (subpopulação 1) e rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes (subpopulação 2).

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴

Relativamente à revisão sistemática da literatura, a pesquisa foi realizada em janeiro de 2024.

A pesquisa foi realizada em diversas bases de dados (*Embase*, *MEDLINE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Database of Systematic Reviews*), registos de ensaios clínicos (*clinicaltrials.gov*, *WHO international clinical trials registry platform* e *EU clinical trial registry*), bem como em fontes de literatura cinzenta (conferências e organismos de avaliação de tecnologias de saúde), tendo sido seguidas as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic and Meta-analyses* (PRISMA) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Foi considerada evidência publicada de ensaios clínicos randomizados (RCT) fase 2 e 3, e estudos observacionais prospetivos, que avaliaram a eficácia e segurança de terapêuticas usadas no tratamento de doentes adultos com MW, prévia ou não previamente tratados, que incluíram como medidas de resultado a resposta terapêutica, a duração da resposta, a sobrevivência global, o tempo até progressão e a segurança.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão da RSL

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos na RSL basearam-se na metodologia PICO.

Os critérios de elegibilidade aplicados aos resultados das pesquisas apresentam-se na Tabela 9.

Tabela 9. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na RSL (PICOs)

PICOS	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult WM patients (with or without previous treatment)	• Studies on other diseases • Studies on pediatric patients • Animal/ in-vitro studies
Interventions	Zanubrutinib	Not applicable
Comparators	For patients with WM who have received at least one prior therapy immune-chemotherapy • Dexamethasone + rituximab + cyclophosphamide • Bendamustine + rituximab • Rituximab + fludarabine • Rituximab + cyclophosphamide + fludarabine <u>Associations with proteasome inhibitors</u> • Bortezomib + rituximab +/- dexamethasone	• Any other comparators

	For first line treatment (treatment naïve) in patients unsuitable for chemoimmunotherapy - Rituximab Oral alkylating agents - Busulfan - Cyclophosphamide - Estramustine - Melphalan - Temozolomide - Chlorambucil	
Outcomes	- Overall response rate (ORR) - Complete response (CR) - Very good partial response (VGPR) - Partial response (PR) - Major response rate (MRR) - Duration of response (CR/VGPR/PR) - Overall survival (OS) - Progression free survival (PFS) - Safety (e.g. including adverse events, discontinuation) (Health related) quality of life (HRQoL)	Studies reporting outcomes not included in the inclusion criteria
Study design	- Interventional - RCT (blinded and open label) - Non-RCT (including prospective, interventional observational/real-world pragmatic studies) - Single-arm trials - Phase 2 and 3	- Studies which do not have as main objective to study intervention effectiveness, e.g. - Biomarker studies - Prognostic factor studies - non-interventional studies - Systematic literature reviews - Meta-analyses - Phase 1 studies - Case studies - Non-human studies - Study design not included in the inclusion criteria
Countries	All countries	Not applicable
Language	English	All other languages

Fonte: Extraído de referência 2

Seleção de estudos

A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois revisores de forma independente. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido. Relativamente às fontes de literatura cinzenta e aos registos de ensaios clínicos, a pesquisa foi feita por um revisor e validada por um segundo revisor. As discrepâncias foram resolvidas após discussão com um terceiro revisor.

Foram identificadas 1.821 publicações, tendo sido incluídas na revisão sistemática 44, correspondentes a 29 estudos únicos (cinco ensaios clínicos randomizados e 24 ensaios não randomizados).

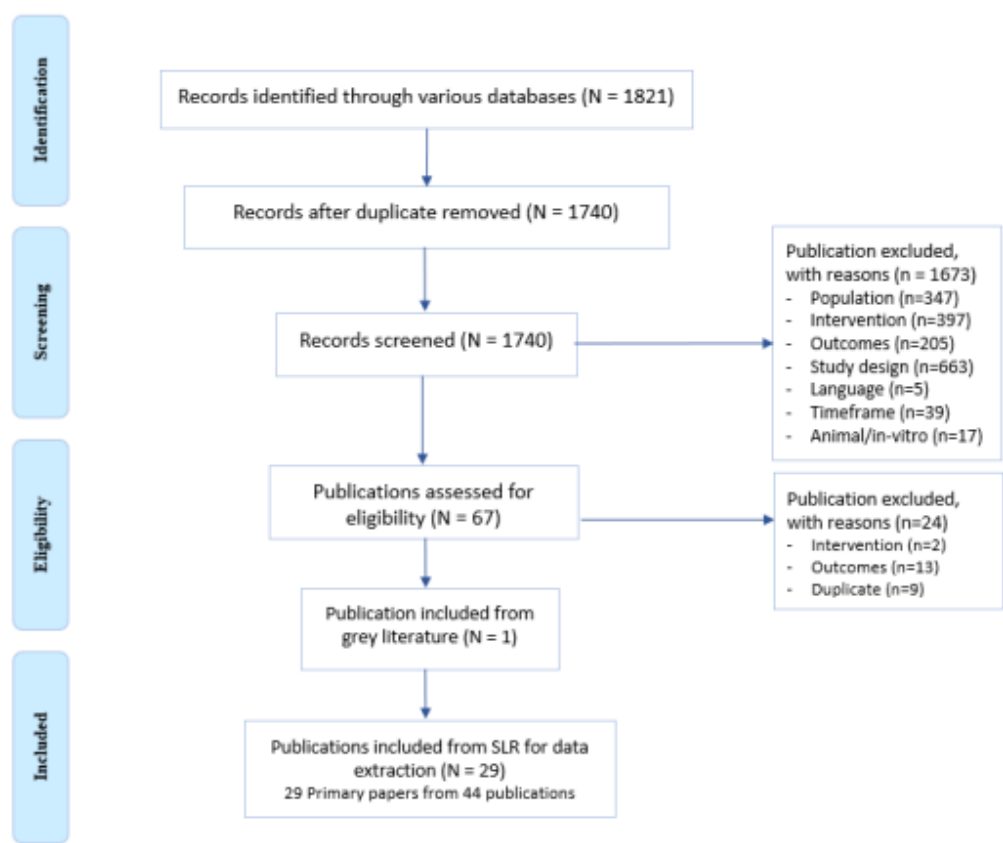


Figura 8 Diagrama PRISMA da seleção dos estudos incluídos na RSL

Fonte: Extraído de referência 2

Risco de viés

A qualidade das publicações foi avaliada de forma independente por dois revisores, não sendo claro o processo de resolução das discrepâncias. O risco de viés dos RCT foi avaliado com recurso à *Cochrane risk of bias 1.0 tool*, os restantes estudos não foram avaliados quanto à sua qualidade/risco de viés.

Características dos estudos incluídos na RSL

Na Tabela 10 estão discriminadas as características dos estudos incluídos na RSL.

Tabela 10. Características dos estudos incluídos na RSL

Author, year	Title	Study design	Settings/ locations of data collection	Intervention/comparator	Primary endpoint	Secondary endpoint	Duration of follow-up
Agathocleous, 2010 (1)	Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia	Randomized, phase 2	United Kingdom	Bortezomib, rituximab	Toxicity	PFS, OS	N/R
An, 2021 (2)	A Phase II Trial of the Bruton Tyrosine-Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/ Refractory Waldenström Macroglobulinemia	Phase 2, single-arm study	China; Multi-center	Zanubrutinib	MRR	PFS, ORR, duration of major response, safety	Median (range): 33.0 (3.2-36.5) months
Arulogun, 2023 (3)	Bendamustine plus rituximab for the treatment of Waldenström Macroglobulinemia: Patient outcomes and impact of bendamustine dosing	Retrospective study	Multiple, Australia, Greece, Netherlands, UK	Bendamustine, rituximab	Best response, PFS, OS	N/R	Median: 37 months
Buske, 2022 (4)	Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia	Randomized, phase 3	Multiple, Australia, Canada, France, Germany, Greece, Italy, Spain, UK, USA	Rituximab, placebo	PFS	ORR, OS, TTNT, hematologic	Median (range): 50 (0.5-63) months

	Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study					improvement per change in serum hemoglobin (Hgb) levels, safety Exploratory: PROs	
Castillo, 2022 (5)	A phase 2 expanded access study of zanubrutinib (ZANU) in patients (pts) with Waldenström Macroglobulinemia (WM)	Phase 2, single-arm study	US; Multi-center	Zanubrutinib	Number of patients enrolled/treated and enrolling sites	Safety, Disease response rate, PFS, OS	N/R
Dimopoulos, 2002 (6)	Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia.	Prospective cohort study	Greece, Single center	Rituximab monotherapy	Primary and secondary endpoint not defined: PR, SD, PD, TTP, safety		Follow-up range: > 22-40 months
Dimopoulos, 2005 (7)	Predictive factors for response to rituximab in Waldenström's macroglobulinemia	Single arm study	N/R	Rituximab	Primary or secondary endpoint are not defined: PR, SD		N/R
Dimopoulos, 2020 (8)	Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: A substudy of the phase 3 ASPEN trial	Phase 3, single-arm study	Multiple, Australia, Belgium, Czechia, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Sweden, United Kingdom, United States	Zanubrutinib	Primary or secondary endpoint are not defined: CR, VGPR, MRR, ORR, PFS, OS, Safety		Median: 17.9 months

Brukina (Zanubrutinib)

Gertz, 2004 (9)	Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98).	Multicenter Phase 2 Trial	US; Multicenter	Rituximab	Evaluation of response and toxicity	Remission duration and survival	N/R
Gertz, 2009 (10)	Clinical value of minor responses after 4 doses of rituximab in Waldenström macroglobulinemia: a follow-up of the Eastern Cooperative Oncology Group E3A98 trial.	Prospective cohort (post hoc)	US; Multicenter	Rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: ORR, OS, PFS, TTP		5 years
Ghobrial, 2010 (11)	Phase II Trial of Weekly Bortezomib in Combination With Rituximab in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenström Macroglobulinemia	Phase 2, single-arm study	US; Multi-center	Bortezomib, rituximab	MR	PFS, OS, Safety, TTP, TTNT	Median: 16 months
Ishikawa, 2022 (12)	Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Japanese Patients with Mature B-Cell Malignancies	Phase 1/2, single-arm study	Japan; Multi-center	Zanubrutinib	Primary or secondary endpoint are not defined: ORR, CR, VGPR, MR, PR, SD, PD		Median (range): 14.8 (1.4-27.3) months

Itchaki, 2022 (13)	Real-Life Data of Zanubrutinib in Patients with Waldenström Macroglobulinemia-a Multi-Center Retrospective Study	Retrospective study	Israel; Multi-center	Zanubrutinib	Primary or secondary endpoint are not defined: OS, PFS, ORR, VGPR, PR, SD, PD, Safety		Median (range): 196 (61-585) days
Kyle, 2000 (14)	Waldenström's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral	Prospective study, randomized	US	Chlorambucil	Primary and secondary endpoint not defined: Response, ORR, survival rates		N/R
Leblond, 2013 (15)	Results of a Randomized Trial of Chlorambucil Versus Fludarabine for Patients With Untreated Waldenström Macroglobulinemia, Marginal Zone Lymphoma, or Lymphoplasmacytic Lymphoma	Randomized, open-label, multicenter	Multiple, Australia, Austria, France, Germany, UK	Chlorambucil vs Fludarabine	ORR	PFS, DR, OS, adverse events	Median (range): 36 (18-58) months
Ngan, 2003 (16)	Waldenström's macroglobulinemia: A retrospective analysis of 40 patients from 1972 to 2001.	Retrospective analysis	UK; Single center	Chlorambucil; fludarabine-based therapy; combination chemotherapy; cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone	Primary and secondary endpoint not defined: ORR, OS		N/R

Paludo, 2016 (17)	Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide (DRC) as salvage therapy for Waldenström macroglobulinemia.	Retrospective (medical records) analysis	US; Single center	Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide	Primary and secondary endpoint not defined: Time-to-best response, ORR, VGPR, MR, PR, PD, SD, PFS, TTNT		Median follow-up for relapsed/refractory: 51 months (95% CI: 38-55) Median follow-up for treatment-naïve: 30 months (95% CI: 21-36)
Paludo, 2016 (18)	Bendamustine and rituximab versus dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM).	Retrospective (medical records) analysis	US, Single center	Bendamustine, rituximab versus Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide	Primary and secondary endpoint not defined: Time-to-best response, ORR, VGPR, MR, PR, PD, SD, PFS		Untreated/treatment-naïve: Median follow up in the BR and DRC groups Relapsed/refractory: Median follow up from BR was 32 months and 51 months from DRC (p=0.24)
Paludo, 2017 (19)	Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia	Retrospective analysis	US, Multi-center	Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide	Primary and secondary endpoint not defined: PFS, ORR, OS, TTNT, DSS, Time to best response, and hemoglobin improvement		Median follow-up from initiation of DRC in R/R setting: 51 months (95% CI: 38-55), median follow-up from initiation of DRC was 30 months (95% CI: 21-36) in the treatment-naïve setting

Brukina (Zanubrutinib)

Paludo, 2018 (20)	Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia.	Retrospective analysis	US; Single center	Bendamustine plus rituximab versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide	Primary and secondary endpoint not defined: ORR, MRR, PFS, TTNT, Time-to-best response		BR: median 30 months (95% CI, 13–53) 2)
Souchet, 2016 (21)	Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia.	Retrospective cohort	France; Multi-center	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: CR, VGPR, PR, ORR, MR, SD, PD, time to best response, MRR, PFS, OS, Patient not on next therapy at 36 months		Median follow-up of 47 months
Tam, 2005 (22)	Fludarabine combination therapy is highly effective in first line and salvage treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia.	Retrospective analysis	Australia; Single center	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: PR, ORR, OS		Median (range): 37 (1-92) months
Tam, 2020 (23)	A randomized phase 3 trial of zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic waldenström macroglobulinemia: the aspen study	Randomized, open-label, Phase 3 study	Multi-center, 58 sites	Zanubrutinib versus ibrutinib	The proportion of patients in Cohort 1 who achieved a VGPR or CR by IRC	IRC-assessed MRR, DOR, PFS, investigator-assessed efficacy outcomes, reductions in bone marrow and extramedullary tumor burden, and safety. Exploratory: OS and changes in QoL	Median 19.4 months

Tedeschi, 2013 (24)	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenström's macroglobulinemia.	Retrospective analysis	Italy; Multi-center	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: CR, VGPR, PR, ORR, MRR, SD, PD, TTP		Median observation period: 18 months (range, 12–60 months) Median follow-up: 51 months (range, 7–113 months)
Tedeschi, 2015 (25)	Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia	Retrospective study	Italy, Multi-center	Bendamustine, rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: ORR, MRR, CR, VGPR, PR, PFS, TTP, EFS, OS, Toxicity		median of 19 months
Treon, 2001 (26)	CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenström's Macroglobulinemia	Retrospective study	US; Multi-center	Rituximab	Primary and secondary endpoint not defined: CR, PR, MR, SD, non-responding patients were defined as those patients who demonstrated disease progression, TTF		N/R
Treon, 2009 (27)	Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia.	Multicenter, prospective study	US, Canada, UK, France, Sweden; multi-center	Fludarabine, rituximab	ORR, PFS, and toxicity	Exploratory: VGPR	Median follow-up of 40.3 months (range, 1-88.3+ months)
Treon, 2011 (28)	Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory	Retrospective cohort	US, Single center	Bendamustine, rituximab	Best categorical response attainment, PFS, and toxicity	Changes in serum IgM levels and blood counts	Median (range): 7.5 (3-14) months

	Waldenström's macroglobulinemia.						
Trotman, 2020 (29)	Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: three years of follow-up	Phase 1/2, single-arm trial	Multiple, Australia, New Zealand, multi-center	Zanubrutinib	VGPR or CR	MRR, ORR, PFS, DOR, OS, and changes from baseline in serum IgM levels, hemoglobin concentrations, and extramedullary disease burden	Overall: median 30.3 months Treatment naive: median 23.5 months RR: median 35.8 months

Fonte: Extraído de referência 2

Metodologia da comparação indireta (MAIC) ⁵**Análise de exequibilidade de comparação indireta (MAIC)**

Com base nos estudos identificados na RSL, foi avaliada a viabilidade de realizar comparações indiretas entre zanubrutinib e os comparadores de interesse à presente avaliação: imuno(químio)terapia ou associações com inibidores do proteossoma (subpopulação 1) e rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes (subpopulação 2).

Dos 29 estudos considerados como potencialmente adequados um foi excluído por ter um reduzido número de doentes (um doente apenas) e seis por não se encontrarem disponíveis os dados individuais dos doentes. A avaliação de exequibilidade foi executada para 18 estudos, pelo que quatro publicações foram adicionalmente excluídas, não tendo sido apresentado um motivo para tal, apesar de se admitir que possa resultar de eliminação de estudos duplicados (estudos reportados em mais do que uma publicação).

Tabela 11. Seleção de estudos - MAIC (doentes com MW com tratamento anterior R/R)

Comparator	Study	Efficacy outcomes defined in the portuguese PICO which may be comparable with ASPEN study in the population of interest	Reason for selection
Bortezomib + Rituximab	Ghobrial 2010 (9)	PFS	Ghobrial 2010 study was deemed feasible for ITC with ASPEN study for bortezomib + rituximab, as this was the only study assessing this comparator and providing patient characteristics. Agathocleous 2010 study had a very less sample size of only 10 patients and did not provide baseline characteristics. Therefore, this is not recommended for the ITC.
	Agathocleous 2010 (11)	-	
Bendamustine + Rituximab	Treon 2011 (10)	-	As Arulogun 2023 (12) study has a higher sample size of 111, and it provides results for most of the outcomes, this study is recommended to be compared with ASPEN study for comparison of zanubrutinib vs bendamustine + rituximab. Treon 2011 study had 6 rituximab-intolerant patients out of 30 overall patients (who eventually received bendamustine alone or with ofatumumab). Separate data for the remaining 24 patients is not provided, due to which this study is not suitable for the ITC. In Tedeschi 2015 study, Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) were not reached, hence not recommended for these outcomes. Paludo studies also are not recommended for comparison of bendamustine + rituximab with zanubrutinib due to unavailability of baseline characteristics.
	Arulogun 2023 (12)	OS, PFS	
	one arm of Paludo studies (13-16)	PFS	
	Tedeschi 2015 (18)	-	
Rituximab + Cyclophosphamide + Fludarabine	Souchet 2016 (17)	-	Tedeschi 2013 study (19) evaluated rituximab + cyclophosphamide + fludarabine and provided patient characteristics. But the survival data (Kaplan Meier/KM

	Tedeschi 2013 (19)	-	curves) was reported only for the responders. Therefore, Tedeschi 2013 (19) study was not considered feasible for ITC of zanubrutinib with rituximab + cyclophosphamide + fludarabine. In Souchet 2016 study, the median survival outcomes were not reached, hence this is also not recommended for the ITC.
Dexamethasone + Rituximab + Cyclophosphamide	one arm of Paludo studies (13-16)	PFS	Only one study (one arm of Paludo studies (13-16)) assessed dexamethasone + rituximab + cyclophosphamide, therefore, only this study is considered feasible for ITC with ASPEN study
Fludarabine + Rituximab	Treon 2009 (20)	PFS	Only one study (Treon 2009 (20)) evaluated fludarabine + rituximab, therefore, only this study is considered feasible for ITC with ASPEN study for this comparator

Fonte: Extraído de referência 3

Tabela 12. Seleção de estudos - MAIC (doentes com MW sem tratamento anterior - TN)

Comparator	Study	Efficacy outcomes defined in the portuguese PICO which may be comparable with ASPEN study in the population of interest	Reason for selection
Rituximab	iNNOVATE study (21)	-	Three studies (iNNOVATE study (21), Dimopoulos 2005 (22), and Treon 2001 (23)) did not report any baseline characteristics, therefore, these were not considered for ITC. Dimopoulos 2002 (24) and E3A98 trial (25, 26) provided baseline characteristics for TN WM population. Out of these, E3A98 trial (25, 26) was considered more suitable for ITC with ASPEN study (1) as it has a larger sample size and provides more patient characteristics than Dimopoulos 2002 study (24) (which did not report the survival outcomes of interest).
	Dimopoulos 2005 (22)	-	
	Treon 2001 (23)	-	
	Dimopoulos 2002 (24)	-	
	E3A98 trial (25, 26)	OS	
Chlorambucil	Kyle 2000 (27)	OS	Only Kyle 2000 (27) was considered feasible for ITC as Ngan 2003 (28), and WM1 study (29) did not report baseline characteristics.
	Ngan 2003 (28)	-	
	WM1 study (29)	-	

Fonte: Extraído de referência 3

Para a subpopulação 1 (doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática), foi realizada uma avaliação de exequibilidade para realizar comparações indiretas considerando dez estudos, tendo sido considerada a possibilidade de a evidência para os *outcomes* de interesse ser agregada entre estudos, para o mesmo grupo de tratamento, e a avaliação dos pressupostos de homogeneidade e transitividade. Um dos estudos foi excluído por não serem apresentadas as características dos doentes no basal, e quatro, por não incluírem os *outcomes* de interesse ou por estes não serem comparáveis entre estudos, verificando-se exequível a realização de comparações indiretas com os restantes quatro estudos.

Tabela 13. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos - MAIC (doentes com MW com tratamento anterior R/R)

Criterion	ASPEN(1) (Zanubrutinib)	Ghobrial 2010 (9) (BTZ + R)	Treon 2011 (10) (BR)	Agathocleous 2010 (11) (BTZ + R)	Arulogun 2023 (12) (BR)	Paludo 2018 (13) Paludo 2017 (14) Paludo 2016 (15) Paludo 2016 (16) (BR vs DRC)	Souchet 2016 (17) (RFC)	Tedeschi 2015 (18) (BR)	Tedeschi 2013 (19) (RFC)	Treon 2009 (20) (FR)
Inclusion criteria										
Age (years)	≥ 18	≥ 18	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Serum IgM	> 0.5 g/dl	> 0.6 g/dl*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	A minimum IgM level > 2 x ULN
ECOG PS	0-2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0-2
Platelets	≥ 50 x 10 ⁹ /L	≥ 75 x 10 ⁹ /L	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	> 25,000/μL
Neutrophils	≥ 0.75 x 10 ⁹ /L	≥ 1 x 10 ⁹ /L	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	> 500/μL
Other	Creatinine clearance ≥ 30 ml/min AST & ALT ≤ 3 x ULN Bilirubin ≤ 2 x ULN	Creatinine < 2.5 x ULN AST or ALT < 3 x ULN Bilirubin < 2 mg/dL	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Creatinine < 2.5 mg/dL Bilirubin & AST < 2.5 x ULN
Exclusion criteria										
Exclusions	Any prior BTK inhibitor Disease transformation at the time of study entry	Cytotoxic chemotherapy ≤ 3 weeks, biologic therapy or corticosteroids ≤ 2 weeks	--	--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Extraído de referência 3

As características dos estudos considerados para comparação indireta por MAIC na população de doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática, com base nas medidas de resultado avaliadas, são apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14. Medidas de resultado dos estudos - MAIC (doentes com MW com tratamento anterior R/R)

Study	Intervention	Sample size	Outcomes assessed
ASPEN study (1)	Zanubrutinib	83	Complete response; Very good partial response; Partial response; Major response rate; Overall response rate; Duration of response; Progression-free survival; Overall survival
Ghobrial 2010 (9)	Bortezomib+ Rituximab	37	Complete remission; Progression-free survival; Overall survival; Adverse events; Partial response
Treon 2011 (10)	Bendamustine + Rituximab	30	Very good partial response; Overall response rate; Major response rate; Partial response; Progression-free survival; Adverse events
Agathocleous 2010 (11)	Bortezomib+ Rituximab (Weekly vs twice weekly)	Arm 1: 6 Arm 2: 4	Complete response; Partial response
Arulogun 2023 (12)	Bendamustine + Rituximab	111	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Progression-free survival; Overall survival
Paludo 2018 (13) Paludo 2017 (14) Paludo 2016 (15) Paludo 2016 (16)	Bendamustine + Rituximab vs DRC	BR: 44 DRC: 50	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Progression-free survival; Adverse events
Souchet 2016 (17)	RFC	57	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Progression-free survival; Overall survival
Tedeschi 2015 (18)	Bendamustine + Rituximab	71	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Duration of response; Progression free survival; Overall survival Adverse events
Tedeschi 2013 (19)	RFC	40	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Duration of response; Adverse events
Treon 2009 (20)	FR	16	Major response rate; Overall response rate; Duration of response; Progression-free survival

Fonte: Extraído de referência 3

Características dos doentes nos estudos da MAIC (doentes com MW com tratamento anterior R/R)

As características basais dos doentes nos estudos considerados para comparação indireta por MAIC, na população de doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática, são apresentadas na Tabela 15.

Tabela 15. Características dos doentes nos estudos - MAIC (doentes com MW com tratamento anterior R/R)

Study	ASPEN (1)	Ghobrial 2010 (9)	Treon 2011 (10)	Agathocleus 2010 (11)	Anulogun 2023 (12)	Paludo 2018 (13) Paludo 2017 (14) Paludo 2016 (15) Paludo 2016 (16)	Souchet 2016 (17)	Tedeschi 2015 (18)	Tedeschi 2013 (19)	Treon 2009 (20)
Treatment	Zanubrutinib	BTZ + R	BR	BTZ + R	BR	BR DRC	RFC	BR	RFC	FR
N	83	37	30	Arm 1: 6 Arm 2: 4	111	44 50	57	71	40	16
Age, years median (range)	69 (45, 87)	64 (42, 81)	68 (44, 84)	NR	69 (65.2, 76.2)	NR (48--90)	NR	72 (49--88)	67 (27--78)	61 (52--75)
Male, n (%)	58 (70%)	26 (70%)	NR	NR	72 (64.9%)	NR 29 (58%)	NR	46 (65%)	28 (70%)	
ECOG-PS 0/1, n (%)	78 (94%)	37 (100%)	NR	NR	85 (76.5%)	NR NR	NR	NR	NR	NR
ECOG-PS 2, n (%)	5 (6%)	0 (0%)	NR	NR	26 (23.4%)	NR NR	NR	NR	NR	NR
Prognostic category Low Intermediate High	16 (19%) 30 (36%) 37 (45%)	18 (49%) 11 (30%) 6 (16%)	NR NR NR	NR NR NR	NR	NR NR	NR	NR	6 (17%) 15 (42%) 14 (40%)	NR
IgM, g/L median (range)	30.4 (5.8, 73)	33.6 (7, 108)	39.8 (5.36, 77.7)	NR	NR	38.8 (6.1, 86)	38.7 (5, 100)	38.15 (2.4, 96.2)	47.8 (8.8--109)	NR
IgM ≥40, n (%)	288 (34%)	NR	22 (73%)	NR	NR	NR	NR	NR	20 (50%)	NR
IgM <40, n (%)	55 (66%)	NR	8 (27%)	NR	NR	NR	NR	NR	20 (50%)	NR
β-2 Microglobulin, mg/L median (range)	4.1 (1.6, 21.7)	3.2 (1.3, 7.3)	NR	NR	NR	NR	3.4 (1.9, 13)	NR	NR	NR
β-2 Microglobulin, >3 mg/L, n (%)	62 (75%)	13 (38%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EMD, n (%)	64 (77%)	23 (62%)	7 (23.3%)	NR	18 (16.4%)	NR	NR	30 (42%)	10 (25%)	NR
Lymphadenopathy, n (%)	63 (76%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Splenomegaly, n (%)	14 (17%)	NR	NR	NR	18 (16.4%)	NR	NR	NR	NR	NR
Adenopathy, n (%)	NR	NR	NR	NR	47 (42.3%)	NR	NR	NR	NR	NR
Hb ≤110 g/L, n (%)	51 (61%)	16 (44%)	NR	NR	73 (65.8%)	NR	NR	NR	14 (35%)	NR
PLT ≤100x10⁹/L, n (%)	10 (12%)	4 (11%)	3 (10%)	NR	88 (79.3%)	NR	NR	NR	NR	NR
ANC ≤1.5x10⁹/L, n (%)	8 (10%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hb g/L median (range)	NR	NR	194 (33, 657)	NR	NR	105 (70, 140)	NR	NR	NR	NR
Platelet count, x 10⁹/L	NR	NR	NR	NR	NR	221 (22--609)	NR	NR	NR	NR

Time from diagnosis Median (range)	5.3 (0.1, 23)	NR	NR	NR	6.3	NR	NR	NR	6.9 (0.3--23.1)	5.2 (0.4--20)	NR
Bone marrow involvement, n (%)	77 (93%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tumor cells Median (range)	60% (0, 90)	50% (2, 95)	60% (5, 100)	NR	60%	NR	50% (10, 90)	NR	50 (10--90)	NR	NR
Prior lines of therapy Median (range)	1 (1, 8)	NR	2 (1, 9)	NR	NR	NR (2, 11)	1 (1--7)	1 (1, 4)	2 (1, 5)	1 (1, 4)	NR
Prior lines of therapy 1-3, n (%)	76 (92%)	NR	NR	NR	95 (85%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
>3, n (%)	7 (8%)	NR	NR	NR	16 (15%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1 prior therapy, n (%)	47 (57%)	11 (30%)	NR	NR	53 (47.7%)	21 (47%)	29 (58%)	NR	NR	28 (70%)	NR
2 prior therapies, n (%)	15 (18%)	8 (22%)	NR	NR	28 (25.2%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
3 prior therapies, n (%)	14 (17%)	7 (19%)	NR	NR	14 (12.6%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4 prior therapies, n (%)	4 (5%)	NR	NR	NR	9 (8.1%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
5 prior therapies, n (%)	0 (0%)	NR	NR	NR	7 (6.3%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
≥6 prior therapies, n (%)	3 (4%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fonte: Extraído de referência 3

Para a subpopulação 2 (doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia), foi realizada uma avaliação de exequibilidade para realizar comparações indiretas considerando nove estudos, tendo sido considerada a possibilidade de a evidência para os *outcomes* de interesse ser agregada entre estudos, para o mesmo grupo de tratamento, e a avaliação

dos pressupostos de homogeneidade e transitividade. Cinco estudos foram excluídos por não serem apresentadas as características dos doentes no basal, e um, por não incluir os *outcomes* de interesse ou por estes não serem comparáveis entre estudos, verificando-se exequível a realização de comparações indiretas com os restantes dois estudos.

Tabela 16. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos - MAIC (doentes com MW sem tratamento anterior TN)

Criterion	ASPEN study (1) (Zanubrutinib)	iINNOVATE study (21) (Rituximab)	Dimopoulos 2005 (22)/ Trean 2001 (23)/ Dimopoulos 2002 (24) (Rituximab)	E3A98 trial (25, 26) (Rituximab)	Kyle 2000 (27) Chlorambucil (daily vs intermittent)	Ngan 2003 (28) Chlorambucil	WM1 study (29) Chlorambucil
Age (years)	≥ 18	≥ 18	NR	NR	NR	NR	≥ 18
Serum IgM	> 0.5 g/dl	>0.5 g/dL	NR	1,000 mg/dl	NR	NR	
ECOG PS	0-2	0-2	NR	0-3	NR	NR	≥2
Platelets	≥ 50 x 10 ⁹ /L	≥ 50 x 10 ⁹ /L	NR	NR	NR	NR	< 100 x 10 ⁹ /L
Neutrophils	≥ 0.75 x 10 ⁹ /L	≥ 0.75 x 10 ⁹ /L	NR	NR	NR	NR	< 1.5 x 10 ⁹ /l
Other	Creatinine clearance ≥ 30 ml/min AST & ALT ≤ 3 x ULN Bilirubin ≤ 2 x ULN	Creatinine Clearance ≥30 mL/min AST & ALT <3.0 x ULN Bilirubin ≤1.5 x ULN Hemoglobin ≥ 8 g/dL	NR	AST ≤ 3 ULN Bilirubin < 2 mg/dl, Creatinine < 3 mg/dl, Hemoglobi n <11 g/dL	NR	NR	Hemoglobin ≤10 g/dL
Exclusions	Any prior BTK inhibitor Disease transformation at the time of study entry	Rituximab treatment within the last 12 months	--	--	--	--	--

Fonte: Extraído de referência 3

As características dos estudos considerados para comparação indireta por MAIC na população de doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia, com base nas medidas de resultado avaliadas, são apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17. Medidas de resultado avaliadas nos estudos - MAIC (doentes com MW sem tratamento anterior - TN)

Study	Intervention	Sample size	Outcomes assessed
ASPEN study (1)	Zanubrutinib	19	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Duration of response; Progression-free survival; Overall survival
INNOVATE study (21)	Rituximab	34	Complete response; Very good partial response; Major response rate; Overall response rate; Partial response; Duration of response; Progression free survival; Overall survival
Dimopoulos 2005 (22)	Rituximab	24	Partial response
Treon 2001 (23)	Rituximab	7	Complete response
Dimopoulos 2002 (24)	Rituximab	17	Partial response; Very good partial response; Duration of response; Progression free survival; Adverse events
E3A98 trial (25, 26)	Rituximab	34	Complete response; Partial response; Duration of response; Overall survival; Progression free survival; Adverse events
Kyle 2000 (27)	Chlorambucil (daily vs intermittent)	24 vs 22	Partial response; Duration of response; Overall survival
Ngan 2003 (28)	Chlorambucil	23	Overall response rate
WM1 study (29)	Chlorambucil	170	Overall response rate; Duration of response; Progression free survival; Overall survival

Fonte: Extraído de referência 3

Características dos doentes nos estudos da MAIC (doentes com MW sem tratamento anterior TN)

As características basais dos doentes nos estudos considerados para comparação indireta por MAIC, na população de doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia, são apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18. Características dos doentes nos estudos - MAIC (doentes com MW sem tratamento anterior TN)

Study	ASPEN Study (1)	INNOVATE study (21)	Dimopoulos 2005 (22)	Treon 2001 (23)	Dimopoulos 2002 (24)	E3A98 trial (25, 26)	Kyle 2000 (27)	Ngan 2003 (28)	WM1 study (29)
Treatment	Zanubrutinib	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Rituximab	Chlorambucil (daily vs intermittent)	Chlorambucil	Chlorambucil
N	19	34	24	7	17	34	Daily: 24 Intermittent: 22	23	170
Age, years median (range)	74 (50, 81)	NR	NR	NR	74 (39, 84)	66.4 (44.8, 81.4)	Daily: 62 Intermittent: 66	NR	NR
Male, n (%)	11 (58%)	NR	NR	NR	14 (82%)	17 (50%)	Daily: 18 (75%) Intermittent: 14 (64%)	NR	NR
ECOG-PS 0/1, n (%)	18 (95%)	NR	NR	NR	NR	32 (94.1%)	NR	NR	NR
ECOG-PS 2, n (%)	1 (5%)	NR	NR	NR	NR	≥2: 2 (5.9%)	NR	NR	NR
Prognostic category									
Low	1 (5%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Intermediate	8 (42%)								
High	10 (53%)								
IgM, g/L median (range)	35.7 (8.1, 87)	NR	NR	NR	NR	44.8 (11.6, 138.8)	NR	NR	NR
IgM ≥40, n (%)	8 (42%)	NR	NR	NR	10 (59%)	NR	NR	NR	NR
IgM <40, n (%)	11 (58%)				NR				
β-2 Microglobulin, mg/L median (range)	4.7 (2.1, 12.1)	NR	NR	NR	NR	3.6 (0, 10.7)	NR	NR	NR
β-2 Microglobulin, >3 mg/L, n (%)	13 (68%)	NR	NR	NR	7 (41%)	NR	NR	NR	NR
EMD, n (%)	17 (90%)				NR	NR			
Lymphadenopathy, n (%)	16 (84%)	NR	NR	NR	8 (47%)	10 (29.4%)	NR	NR	NR
Splenomegaly, n (%)	3 (16%)				3 (18%)	7 (20.6%)			
Hb ≤110 g/L, n (%)	16 (84%)				9 (53%)	NR	NR	NR	NR
PLT ≤100x10 ⁹ /L, n (%)	2 (11%)	NR	NR	NR	NR	NR			
ANC ≤1.5x10 ⁹ /L, n (%)	3 (16%)				NR				
Hb g/dl, median (range)	NR	NR	NR	NR	NR	9.7 (7.6, 13.2)	Daily: 10 Intermittent: 9.6	NR	NR
Time from diagnosis Median (range)	0.5 (0.1, 9)	NR	NR	NR	NR	0.1 (0, 5.5)	NR	NR	NR
Bone marrow involvement, n (%)	19 (100%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tumor cells Median (range)	70 (10, 90)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fonte: Extraído de referência 3

Desenho de estudo

Tendo em consideração que o desenho do estudo dos ensaios com zanubrutinib tornam inexecutável a realização de uma meta-análise em rede, a avaliação da eficácia comparativa entre zanubrutinib e os comparadores de interesse apenas foi possível recorrendo à comparação ajustada não ancorada via MAIC.

Medidas de resultado

As medidas de resultado de interesse, para as quais foi considerada possível a comparação, incluíram os indicadores tempo até evento sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

Análise estatística

Comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência – *matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC), usando os dados individuais do estudo de zanubrutinib (estudo ASPEN, data de corte 21 de junho de 2022) e os dados agregados das coortes comparadoras.

Foram identificadas as características prognósticas e modificadoras de efeito do tratamento e aplicada a derivação dos ponderadores na população agregada dos ensaios com zanubrutinib de forma a ajustar à população das coortes comparadoras, utilizando um modelo de regressão logística. Os potenciais fatores modificadores do efeito do tratamento e variáveis de prognóstico, incluíram a idade, número de linhas de tratamento prévias, ECOG *performance status*, concentração de IgM, concentração de β 2-microglobulina, contagem de plaquetas, valor de hemoglobina, presença de doença extramedular e IPSS WM *score*. A lista não foi validada por peritos clínicos. O titular de AIM justificou esta opção com a disponibilidade das variáveis no estudo ASPEN e potenciais fatores prognósticos/modificadores de efeito reportados na literatura.

Foi aplicada a ponderação para estimar resultados ajustados de medidas de resultado nos doentes na população agregada dos ensaios com zanubrutinib e calcular o tamanho amostral efetivo (*effective sample size*).

Os doentes do estudo ASPEN ponderados usando um modelo de *propensity scores* através de um modelo de regressão logística (que corresponde à probabilidade condicional de integrar o tratamento com o comparador, tendo em consideração o conjunto de fatores previamente identificados), resultando num ajustamento entre as populações dos estudos, diminuindo ou anulando as diferenças populacionais relativas às variáveis identificadas. Sob as condições contrafactuais das características do estudo comparador, as comparações indiretas não ancoradas para a sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão foram obtidas calculando o logaritmo da razão de risco (*hazard ratio*, HR) da curva de sobrevivência reponderada vs. a curva de sobrevivência do comparador. As estimativas *log* foram então exponenciadas e apresentadas sob a forma de HR.

Resultados

Eficácia

Subpopulação 1: zanubrutinib vs. imuno(químio)terapia/associações com inibidor do proteossoma

Na população de doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática, foram considerados para comparação indireta o estudo ASPEN (zanubrutinib), randomizado de fase 3, Ghobrial 2010 (bortezomib + rituximab), estudo de braço único de fase 2, Arulogun 2023 (bendamustina + rituximab) estudo retrospectivo, Paludo (dexametasona + rituximab + ciclofosfamida) estudo retrospectivo e Treon 2009 (rituximab + fludarabina) estudo retrospectivo. As medidas de resultado avaliadas e com possibilidade de comparação com o estudo ASPEN, estão indicadas na Tabela 19.

Tabela 19. Medidas de resultado com possibilidade de comparação entre estudos (subpopulação R/R)

No	Studies considered	CR	VGPR	PR	MRR	ORR	DOR	PFS	OS	AE
1	ASPEN study (1) Zanubrutinib	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2	Ghobrial 2010 (9) Bortezomib+ Rituximab	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes
3	Treon 2011 (10) Bendamustine + Rituximab	No	No	No	No	No	No	No	No	No
4	Arulogun 2023 (12) Bendamustine + Rituximab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
5	Paludo (13-16) Dexamethasone + rituximab + cyclophosphamide	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
6	Souchet 2016 (17) Rituximab + cyclophosphamide + fludarabine	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
7	Tedeschi 2015 (18) Bendamustine + Rituximab	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
8	Tedeschi 2013 (19) Rituximab + cyclophosphamide + fludarabine	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
9	Treon 2009 (20) Rituximab + fludarabine	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. bortezomib + rituximab

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi possível para a sobrevivência livre de progressão e envolveu a população recidivante/refratária (R/R) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população R/R do estudo GHOBRIAL 2010 (bortezomib + rituximab). No estudo Ghobrial 2010, as curvas de *Kaplan-Meier* não incluem o número de doentes em risco.

Na análise vs. bortezomib + rituximab, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento identificados, para MW R/R, foram: idade, número de linhas prévias, ECOG, concentração de IgM, contagem de plaquetas, valor de hemoglobina, concentração de β 2-microglobulina, presença de doença extramedular e IPSS WM *score*.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 19,9, o que representa uma redução média de 76% (Tabela 20).

Tabela 20. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Baseline characteristics	Zanubrutinib, unadjusted (n=83)	Btz+R (n=37)	P-value, Fisher exact test	Zanubrutinib, adjusted (n _{eff} =19.86)
Age $\leq$ 64 years	34.9%	50.0%	0.1083	50.0%
1 prior line of therapy	56.6%	29.7%	0.0097	29.7%
ECOG=0	47%	81.1%	0.0006	81.1%
IgM $\leq$ 36.6 g/L	63.9%	50.0%	0.2288	50.0%
Platelet count $<100 \times 10^9/L$	12%	10.8%	>0.9999	10.8%
Hemoglobin <110 g/L	60.2%	44%	0.1594	44%
β 2-microglobulin concentration >3.5 mg/L	61.4%	38.2%	0.0258	38.2%
Organomegaly or Lymphadenopathy	63.9%	62.2%	>0.9999	62.2%
IPSS High	44.6%	17.1%	0.0061	17.1%
IPSS Intermediate	36.1%	31.4%	0.6768	31.4%

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão (SLP)

Relativamente ao indicador sobrevivência livre de progressão, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 96% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (estudo ASPEN) comparativamente aos doentes selecionados do estudo GHOBRIAL 2010 com bortezomib + rituximab (razão de riscos 0,035; IC95% 0,012 a 0,10; $p<0,0001$).

Outcome	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
PFS	<0.0001	0.095 (0.043, 0.21)	<0.0001	0.035 (0.012, 0.10)

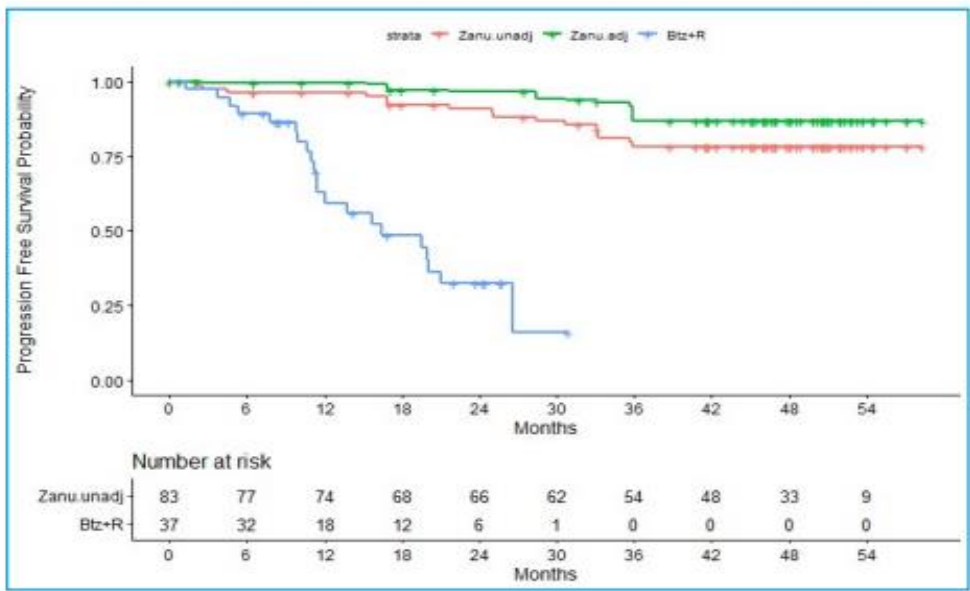


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. bendamustina + rituximab

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi possível para a sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP) e envolveu a população recidivante/refratária (R/R) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população R/R do estudo ARULOGUN 2023 (bendamustina + rituximab).

Na análise vs. bortezomib + rituximab, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento identificados, para MW R/R, foram: idade, número de linhas prévias, ECOG, contagem de plaquetas, valor de hemoglobina e presença de doença extramedular.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 10,3, o que representa uma redução média de 88% (Tabela 21).

Tabela 21. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Baseline characteristics	Zanubrutinib, unadjusted (n=83)	BR (n=111)	P-value, Fisher exact test	Zanubrutinib, adjusted (n _{eff} =10.25)
Age ≤69 years	50.6%	50.0%	>0.9999	50.0%
1 prior line of therapy	56.6%	47.7%	0.247	47.7%
ECOG=0	47.0%	28.8%	0.0108	28.8%
Platelet count <100 ×10 ⁹ /L	12.0%	79.3%	<0.0001	79.3%

Hemoglobin ≤110 g/L	61.4%	65.8%	0.5492	65.8%
Adenopathy	62.7%	42.3%	0.0059	42.3%
Splenomegaly	14.5%	16.4%	0.8418	16.4%

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência global

Na avaliação da sobrevivência global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 73% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo ARULOGUN 2023 (bendamustina + rituximab); razão de riscos 0,27; IC95% 0,05 a 1,41; p=0,043).

Outcome	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
PFS	<0.0001	0.32 (0.18, 0.57)	0.052	0.34 (0.11, 1.07)
OS	0.00013	0.28 (0.14, 0.56)	0.043	0.27 (0.05, 1.41)

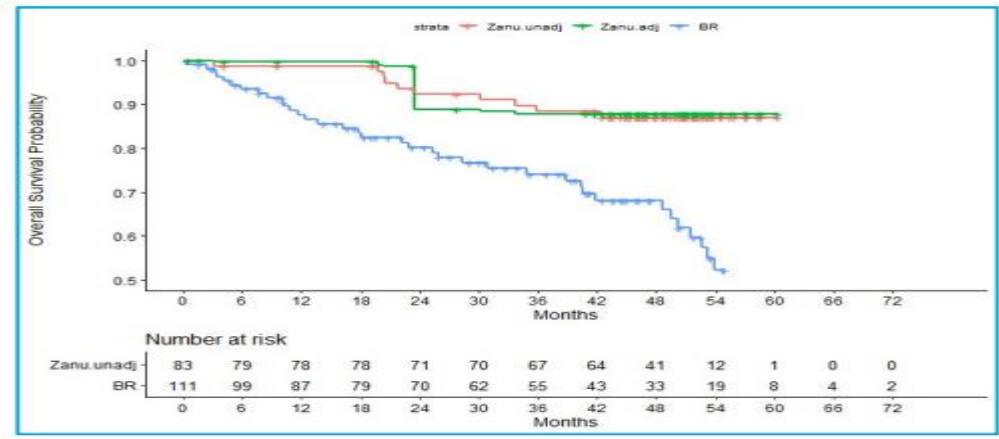


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SG

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 66% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo ARULOGUN 2023 (bendamustina + rituximab); razão de riscos 0,34; IC95% 0,11 a 1,07; p=0,052).

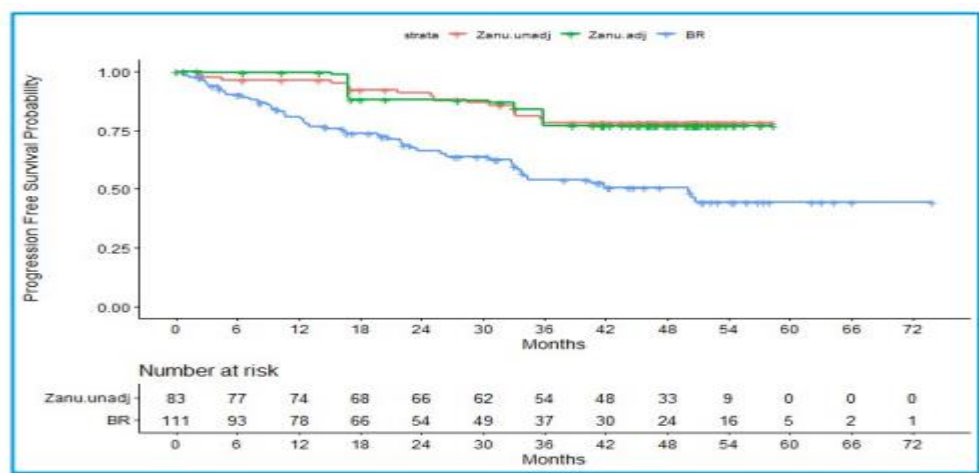


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. dexametasona + rituximab + ciclofosfamida

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi possível para a sobrevivência livre de progressão (SLP) e envolveu a população recidivante/refratária (R/R) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população R/R do estudo Paludo 2018 (dexametasona + rituximab + ciclofosfamida). No estudo Paludo 2018, as curvas de Kaplan-Meier não incluem o número de doentes em risco. Não foram feitas análises de sensibilidade.

Na análise vs. dexametasona + rituximab + ciclofosfamida, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento identificados, para MW R/R, foram: idade, número de linhas prévias, contagem de plaquetas, valor de hemoglobina e concentração de β 2-microglobulina. Todos os doentes na Coorte 1 do estudo ASPEN apresentavam a mutação MYD88, no estudo Paludo 2017, apenas 19 (38%) doentes com MW R/R tinham esse resultado reportado, e desses, 17 apresentavam a mutação.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 72,4, o que representa uma redução média de 13% (Tabela 22).

Tabela 22. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Baseline characteristics	Zanubrutinib, unadjusted (n=83)	DRC (n=50)	P-value, Fisher exact test	Zanubrutinib, adjusted (n _{adj} =72.35)
Age ≤68 years	49.4%	50.0%	>0.9999	50.0%
1 prior line of therapy	56.6%	58%	>0.9999	58%
Platelet count <221 ×10 ⁹ /L	43.4%	50.0%	0.4777	50.0%
Hemoglobin <105 g/L	51.8%	50.0%	0.8597	50.0%
β2-microglobulin concentration ≤3.4 mg/L	36.1%	50.0%	0.1463	50.0%

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 81% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo Paludo 2017 (dexametasona + rituximab + ciclofosfamida); razão de riscos 0,19; IC95% 0,10 a 0,35; p<0,0001).

Outcome	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
PFS	<0.0001	0.22 (0.12, 0.40)	<0.0001	0.19 (0.10, 0.35)

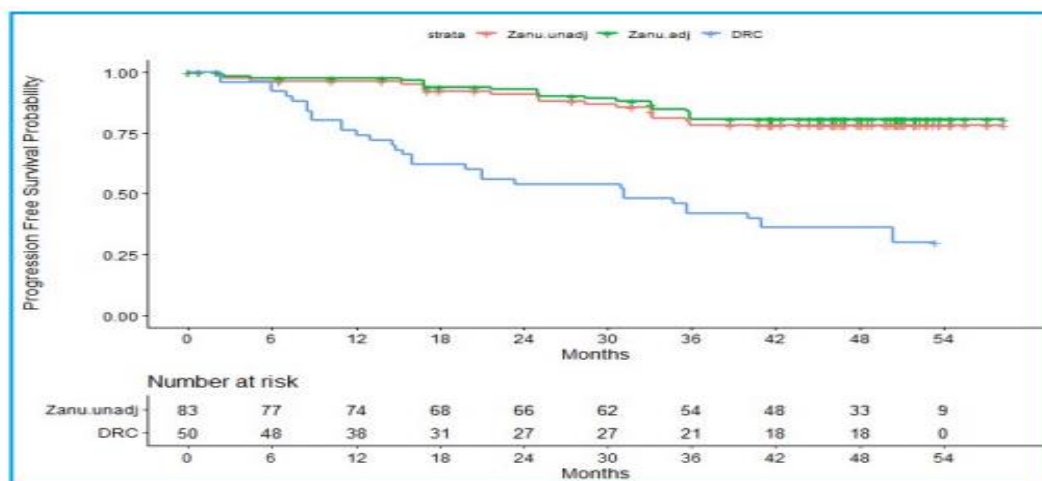


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. fludarabina + rituximab

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi possível para a sobrevivência livre de progressão (SLP) e envolveu a população recidivante/refratária (R/R) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população global do estudo Treon 2009 (fludarabina + rituximab).

Na análise vs. fludarabina + rituximab, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento identificados foram: idade, contagem de plaquetas, concentração de IgM e presença de doença extramedular.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 17,04, o que representa uma redução média de 79% (Tabela 12).

Tabela 23. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Baseline characteristics	Zanubrutinib, unadjusted (n=83)	FR (n=16)	P-value, Fisher exact test	Zanubrutinib, adjusted (n _{eff} =17.04)
Age ≤61 years	22.9%	50%	0.0024	50%
Platelet count <100 ×10 ⁹ /L	12%	9.3%	0.7704	9.3%
IgM ≤30 g/L	49.4%	37.2%	0.2574	37.2%
Adenopathy and/or splenomegaly	63.9%	11.6%	<0.0001	11.6%

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência livre de progressão

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 89% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo Treon 2009 (fludarabina + rituximab); razão de riscos 0,11; IC95% 0,04 a 0,32; p=0,0007).

Outcome	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
PFS	<0.0001	0.24 (0.11, 0.52)	0.0007	0.11 (0.04, 0.32)

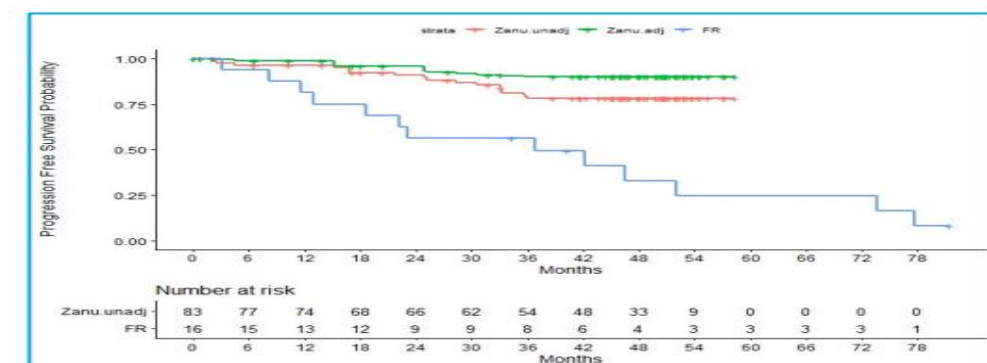


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. rituximab + ciclofosfamida + fludarabina

Não foi possível efetuar a análise comparativa, para as medidas de eficácia de interesse, de zanubrutinib versus rituximab + ciclofosfamida + fludarabina.

Subpopulação 2: zanubrutinib vs. rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes

Na população de doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia, foram considerados para comparação indireta o estudo ASPEN (zanubrutinib), randomizado de fase 3, estudo E3A98 (rituximab), braço único de fase2 e Kyle 2000 (clorambucilo) randomizado. As medidas de resultado avaliadas e com possibilidade de comparação com o estudo ASPEN, estão indicadas na Tabela 24.

Tabela 24. Medidas de resultado com possibilidade de comparação entre estudos (subpopulação TN)

No	Studies considered	CR	VGPR	PR	MRR	ORR	DOR	PFS	OS	AE
1	ASPEN study (1)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2	Dimopoulos 2002 (24)	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes
3	E3A98 trial (25, 26)	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes
4	Kyle 2000 (27)	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. clorambucilo

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi possível para a sobrevivência global (SG) e envolveu a população sem tratamento prévio (TN) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população global do estudo Kyle 2000 (clorambucilo).

Na análise vs. clorambucilo, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento identificados foram: idade, contagem de plaquetas, concentração de hemoglobina e presença de doença extramedular.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 5,12, o que representa uma redução média de 73% (Tabela 25).

Tabela 25. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Baseline characteristics	Zanubrutinib, unadjusted (n=19)	Chlorambucil (n=46)	P-value, Fisher exact test	Zanubrutinib, adjusted (n _{eff} =5.12)
Age ≤63 years	21.1%	50.0%	0.0514	50.0%
Platelet count <211 ×10 ⁹ /L	36.8%	50.0%	0.4165	50.0%
Hemoglobin <99 g/L	63.2%	50.0%	0.4165	50.0%
Lymphadenopathy	47.4%	15%	0.0107	15%

Fonte: Extraído de referência 3

Sobrevivência global

Na avaliação da sobrevivência global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 90% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo Kyle 2000 (clorambucilo); razão de riscos 0,10; IC95% 0,02 a 0,47; p=0,05).

Outcome	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
OS	0.24	0.53 (0.18, 1.54)	0.05	0.10 (0.02, 0.47)

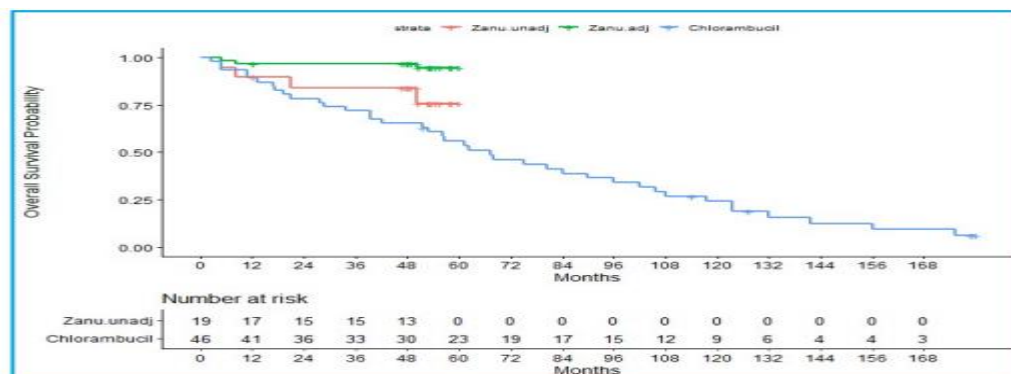


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SG

Fonte: Extraído de referência 3

Zanubrutinib vs. rituximab

Esta análise comparativa por MAIC apenas foi considerada como possível para a sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP) e envolveu a população sem tratamento prévio (TN) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população global do estudo Gertz 2009 (rituximab em monoterapia) e apenas para um período de análise de quatro meses. Apesar das limitações, foi feita uma análise exploratória em que a população global de zanubrutinib (n=102; estudo ASPEN, data de corte 31 de agosto de 2019) foi ajustada à população global do braço rituximab em monoterapia (34 doentes TN e 35 R/R).

Na análise vs. rituximab, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores de efeito do tratamento identificados foram: idade, contagem de plaquetas, concentração de hemoglobina, concentração de IgM, concentração de β 2-microglobulina e ECOG.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, não está indicado.

Na avaliação da sobrevivência global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 77% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do

estudo E3A98 (Gertz 2004/2009) tratados com rituximab; razão de riscos 0,23; IC95% 0,07 a 0,76; $p=0,036$).

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 76% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do E3A98 (Gertz 2004/2009) tratados com rituximab (razão de riscos 0,24; IC95% 0,07 a 0,79; $p=0,004$).

Tabela 26. Resumo dos dados de comparação para a SLP e SG vs. rituximab

	Before matching adjustment		After matching adjustment	
	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)	P-value, log-rank test	HR of zanubrutinib vs comparator (95% CI)
PFS	0.003	0.332 (0.153, 0.719)	0.004	0.237 (0.071, 0.793)
OS	0.447	0.665 (0.232, 1.909)	0.036	0.232 (0.070, 0.763)

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de zanubrutinib foi depois analisado para cada medida de resultado (Tabela 27 a 33).

Tabela 27. Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Análise exploratória face a dados de vida real
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Bortezomib + rituximab	Não provado	Não avaliado

Tabela 28. Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Dados exploratórios Sem significado estatístico
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Dados exploratórios Sem significado estatístico
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	bendamustina + rituximab	Não provado	Não avaliado

Tabela 29. Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Análise exploratória
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Dexametasona + rituximab + ciclofosfamida	Não provado	Não avaliado

Tabela 30. Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Análise exploratória
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Fludarabina + rituximab +	Não provado	Não avaliado

Tabela 31. Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Rituximab + ciclofosfamida + fludarabina	Não provado	Não avaliado

Tabela 32. Doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Dados exploratórios Sem significado estatístico
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Dados exploratórios Sem significado estatístico
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Clorambucilo	Não provado	Não avaliado

Tabela 33. Doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Rituximab	Não provado	Não avaliado

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todas as medidas de resultado por se tratar de uma comparação indireta ajustada não ancorada (ver limitações nos parágrafos 8.26 a 8.29).

A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de zanubrutinib *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia.*

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de zanubrutinib em duas populações: Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática, e os comparadores eram imuno(quimio)terapia e associações com inibidores do proteossoma (subpopulação 1); e doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia (subpopulação 2), em que os comparadores eram rituximab em monoterapia e agentes alquilantes.

O TAIM submeteu o CSR do estudo ASPEN. O estudo ASPEN foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, constituído por duas coortes (uma delas aleatorizada, a outra de braço único), para avaliar a eficácia e segurança de zanubrutinib, em doentes adultos com diagnóstico de MW sem tratamento prévio ou recidivantes/refratários após tratamento prévio. A Coorte 1 incluiu doentes com mutação MYD88, tendo estes doentes sido aleatorizados na proporção de 1:1 para tratamento com zanubrutinib (braço A) ou ibrutinib (braço B). A Coorte 2 incluiu doentes sem mutação MYD88 ou para os quais o estado mutacional era desconhecido, tendo estes doentes sido tratados com zanubrutinib (braço C). Nos braços A e C, os doentes receberam o medicamento de estudo (zanubrutinib), por via oral, na dose

de 160mg duas vezes por dia (dose diária de 320mg) e no braço B, os doentes receberam o medicamento comparador (ibrutinib), por via oral, na dose de 420mg uma vez por dia (dose diária de 420mg). O tratamento era mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte, decisão do investigador, remoção de consentimento pelo doente, ou término do estudo por parte do promotor. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que não permite a comparação com os comparadores definidos no PICO.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou e uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching-adjusted indirect comparisons* - MAIC)⁶ não ancoradas, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(quimio)terapia ou associações com inibidores do proteossoma (subpopulação 1) e rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes (subpopulação 2).

Foram identificadas 1.821 publicações, tendo sido incluídas na revisão sistemática 44, correspondentes a 29 estudos únicos (cinco ensaios clínicos randomizados e 24 ensaios não randomizados).

Dos 29 estudos considerados como potencialmente adequados um foi excluído por ter um reduzido número de doentes (um doente apenas) e seis por não se encontrarem disponíveis os dados individuais dos doentes. A avaliação de exequibilidade foi executada para 18 estudos, pelo que quatro publicações foram adicionalmente excluídas, não tendo sido apresentado um motivo para tal, apesar de se admitir que possa resultar de eliminação de estudos duplicados (estudos reportados em mais do que uma publicação).

Tendo em consideração que o desenho do estudo dos ensaios com zanubrutinib tornam inexecutável a realização de uma meta-análise em rede, a avaliação da eficácia comparativa entre zanubrutinib e os comparadores de interesse apenas foi possível recorrendo à comparação ajustada não ancorada via MAIC.

Para a subpopulação 1 (doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática), foi realizada uma avaliação de exequibilidade para realizar comparações indiretas considerando dez estudos, tendo sido considerada a possibilidade de a evidência para os *outcomes* de interesse ser agregada entre estudos, para o mesmo grupo de tratamento, e a avaliação dos pressupostos de homogeneidade e transitividade. Um dos estudos foi excluído por não serem apresentadas as características dos doentes no basal, e quatro, por não incluírem os *outcomes* de

interesse ou por estes não serem comparáveis entre estudos, verificando-se exequível a realização de comparações indiretas com os restantes quatro estudos.

Para a subpopulação 2 (doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia), foi realizada uma avaliação de exequibilidade para realizar comparações indiretas considerando nove estudos, tendo sido considerada a possibilidade de a evidência para os *outcomes* de interesse ser agregada entre estudos, para o mesmo grupo de tratamento, e a avaliação dos pressupostos de homogeneidade e transitividade. Cinco estudos foram excluídos por não serem apresentadas as características dos doentes no basal, e um, por não incluir os *outcomes* de interesse ou por estes não serem comparáveis entre estudos, verificando-se exequível a realização de comparações indiretas com os restantes dois estudos.

As medidas de resultado de interesse, para as quais foi considerada possível a comparação, incluíram os indicadores tempo até evento sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão.

Foi feita a comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência – matching-adjusted indirect comparisons, MAIC), usando os dados individuais do estudo de zanubrutinib (estudo ASPEN, data de corte 21 de junho de 2022) e os dados agregados das coortes comparadoras.

Foram identificadas as características prognósticas e modificadoras de efeito do tratamento e aplicada a derivação dos ponderadores na população agregada dos ensaios com zanubrutinib de forma a ajustar à população das coortes comparadoras, utilizando um modelo de regressão logística. Os potenciais fatores modificadores do efeito do tratamento e variáveis de prognóstico, incluíram a idade, número de linhas de tratamento prévias, ECOG performance status, concentração de IgM, concentração de β 2-microglobulina, contagem de plaquetas, valor de hemoglobina, presença de doença extramedular e IPSS WM score. A lista não foi validada por peritos clínicos.

Importa analisar se estes métodos podem ser considerados como evidência credível para esta avaliação.

Conforme descrito na metodologia de avaliação farmacoterapêutica da CATS, os métodos MAIC e *simulated treatment comparisons* (STC) podem ser utilizados para efetuar comparações entre estudos de braço único. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excecionais. Dado que a indicação em avaliação é considerada como pertencendo

a umas destas situações excepcionais, por se tratar de uma doença rara, considera-se aceitável a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas.

Ainda assim, é de destacar que, apesar da metodologia acima referida definir que deverão ser utilizados simultaneamente as metodologias MAIC e STC, sendo que a demonstração de prova de benefício adicional implicaria que os dois métodos (MAIC e STC) dessem resultados concordantes, não foram submetidos dados analisados com recurso à metodologia STC, tendo sido submetidos unicamente resultados da utilização do método MAIC.

Adicionalmente, uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja, pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado.

Apesar de se verificar claramente que nem todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito foram incluídas nos modelos de previsão, não foram submetidos dados relativos à falta de inclusão de variáveis no ajustamento nem a dimensão de erro plausível no efeito relativo estimado.

Para a subpopulação 1 (doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática), zanubrutinib vs. imuno(químio)terapia/associações com inibidor do proteossoma, foram considerados para comparação indireta o estudo ASPEN (zanubrutinib), randomizado de fase 3, Ghobrial 2010 (bortezomib + rituximab), estudo de braço único de fase 2, Arulogun 2023 (bendamustina + rituximab) estudo retrospectivo, Paludo (dexametasona + rituximab + ciclofosfamida) estudo retrospectivo e Treon 2009 (rituximab + fludarabina) estudo retrospectivo.

Na comparação de zanubrutinib com bortezomib + rituximab, o tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 19,9, o que representa uma redução média de 76%. Relativamente ao indicador sobrevivência livre de progressão, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 96% nos doentes de zanubrutinib (estudo ASPEN) comparativamente aos doentes selecionados do estudo GHOBRIAL 2010 com bortezomib + rituximab (razão de riscos 0,035; IC95% 0,012 a 0,10; $p < 0,0001$).

Na comparação de zanubrutinib com bendamustina + rituximab, o tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 10,3, o que representa uma redução média de 88%. Na avaliação da sobrevivência

global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 73% nos doentes de zanubrutinib (estudo ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo ARULOGUN 2023 (bendamustina + rituximab); razão de riscos 0,27; IC95% 0,05 a 1,41; $p=0,043$). Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 66% nos doentes de zanubrutinib comparativamente aos doentes de bendamustina + rituximab; razão de riscos 0,34; IC95% 0,11 a 1,07; $p=0,052$). Em ambas as análises não se verificaram diferenças com significado estatístico.

Na análise vs. dexametasona + rituximab + ciclofosfamida, destacar que todos os doentes na Coorte 1 do estudo ASPEN (zanubrutinib) apresentavam a mutação MYD88 e no estudo Paludo 2017, apenas 19 (38%) doentes com MW R/R tinham esse resultado reportado, e desses, 17 apresentavam a mutação. O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 72,4, o que representa uma redução média de 13%. Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 81% com zanubrutinib *versus* dexametasona + rituximab + ciclofosfamida); razão de riscos 0,19; IC95% 0,10 a 0,35; $p<0,0001$).

Na análise de zanubrutinib vs. fludarabina + rituximab, o tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 17,04, o que representa uma redução média de 79%. Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 89% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo Treon 2009 (fludarabina + rituximab); razão de riscos 0,11; IC95% 0,04 a 0,32; $p=0,0007$).

Não foi possível efetuar a análise comparativa, para as medidas de eficácia de interesse, de zanubrutinib *versus* rituximab + ciclofosfamida + fludarabina.

Para a subpopulação 2 (doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia), zanubrutinib vs. rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes, foram considerados para comparação indireta o estudo ASPEN (zanubrutinib), randomizado de fase 3, estudo E3A98 (rituximab), braço único de fase2 e Kyle 2000 (clorambucilo) randomizado. O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 5,12, o que representa uma redução média de 73%. Na avaliação da sobrevivência global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 90% nos doentes de zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo Kyle 2000 (clorambucilo); razão de riscos 0,10; IC95% 0,02 a 0,47; $p=0,05$).

A análise comparativa por MAIC de zanubrutinib vs. rituximab em monoterapia, envolveu a população sem tratamento prévio (TN) do estudo ASPEN (zanubrutinib) vs. a população global do estudo Gertz 2009 (rituximab em monoterapia) e apenas para um período de análise de quatro meses. Apesar das limitações, foi feita uma análise exploratória em que a população global de zanubrutinib (n=102; estudo ASPEN, data de corte 31 de agosto de 2019) foi ajustada à população global do braço rituximab em monoterapia (34 doentes TN e 35 R/R). O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, não está indicado. Na avaliação da sobrevivência global, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 77% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do estudo E3A98 (Gertz 2004/2009) tratados com rituximab; razão de riscos 0,23; IC95% 0,07 a 0,76; $p=0,036$). Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 76% nos doentes provenientes do estudo com zanubrutinib (ASPEN) comparativamente aos doentes do E3A98 (Gertz 2004/2009) tratados com rituximab (razão de riscos 0,24; IC95% 0,07 a 0,79; $p=0,004$). Contudo, os dados comparativos indiretos face a rituximab foram avaliados considerando dados agregados das subpopulações prévia e não previamente tratadas, não tendo sido gerados dados comparativos indiretos para a subpopulação de interesse (doentes não previamente tratados). Assim, a comparação submetida face a rituximab em monoterapia não é de interesse à presente avaliação.

Salientar que os dados comparativos indiretos face a rituximab + bendamustina, dexametasona + rituximab + ciclofosfamida, foram gerados com recurso a evidência não aleatorizada em contexto real, encontrando-se sobejamente descrito não só os riscos de viés dos estudos em contexto real como também que os resultados de uma intervenção em contexto real podem ser consideravelmente diferentes dos obtidos em ambiente de ensaio clínico;

Os dados comparativos indiretos face a rituximab + bortezomib, rituximab + fludarabina e clorambucilo foram gerados com recurso a estudos substancialmente antigos (realizados há mais de dez anos), que provavelmente não representam o nível de cuidados da prática clínica habitual atual, o que pode contribuir para o enviesamento dos resultados, particularmente no que concerne à sobrevivência global, desfavorecendo os comparadores;

Os dados comparativos indiretos face a rituximab + bortezomib, rituximab + bendamustina, rituximab + fludarabina e clorambucilo foram gerados com reduções da amostra da análise não ajustada para análise ajustada >70% (tamanho efetivo da amostra <30 doentes), o que sugere diferenças substanciais entre os doentes incluídos no estudo ASPEN e nos estudos dos comparadores de interesse. De acordo

com a metodologia de avaliação farmacoterapêutica da CATS, o método MAIC só pode ser aplicado quando existe suficiente sobreposição nas distribuições das variáveis na população do estudo com dados individuais e o estudo comparador, quando a sobreposição é baixa, o método não produz resultados credíveis.

Assim, a comparação de zanubrutinib com bortezomib + rituximab, rituximab + bendamustina, dexametasona + rituximab + ciclofosfamida, rituximab + fludarabina e clorambucilo é considerada exploratória; não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas, nomeadamente qualidade de vida e mortalidade atribuída a eventos adversos; se trata de comparações indiretas não ancoradas realizadas com um reduzido número de doentes; não foram incluídos potenciais modificadores de efeito do tratamento em todas as análises, a nossa confiança na certeza da evidência é muito reduzida, uma vez que o efeito real pode ser consideravelmente diferente da estimativa de efeito e os resultados do efeito do tratamento nas medidas avaliadas SG e SLP são difíceis de valorizar. Tendo em consideração que se verifica uma imaturidade importante da estimativa para os indicadores avaliados, a elevada incerteza na magnitude do efeito do tratamento, a Comissão sugere que este fármaco nesta indicação seja sinalizado para reavaliação, devendo o TAIM submeter evidência adicional compreensiva que permita confirmar o valor terapêutico acrescentado desta tecnologia.

Resumo da avaliação global de benefício

Tabela 34. Resumo da avaliação global do benefício

	População	Intervenção	Comparador(es)	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia/ associações com inibidor do proteossoma	Não provado
2	Doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para químio(imuno)terapia	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes,	Não provado

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de zanubrutinib *em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia.*

A Comissão considera que:

Subpopulação 1 (doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática), a Comissão conclui que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado (VTA) de zanubrutinib face a imuno(quimio)terapia/associações com inibidor do proteossoma.

Subpopulação 2 (doentes adultos que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia), a Comissão conclui que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado (VTA) de zanubrutinib face a rituximab em monoterapia ou agentes alquilantes.

Contudo a Comissão ficou convencida da utilidade do fármaco nesta indicação pelo que recomenda o seu financiamento de acordo com a legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura (RSL) e comparações indiretas ajustadas por correspondência (matching-adjusted indirect comparisons - MAIC), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face aos comparadores.
- Relativamente à subpopulação 1 (doentes adultos com MW que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com recaída sintomática), as comparações indiretas submetidas face a R-Bortezomib, R-Bendamustina e R-Fludarabina apresentam limitações importantes. Adicionalmente, e apesar de se verificarem diferenças estatisticamente significativas na comparação com R-ciclofosfamida-dexametasona para o indicador sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,19; IC95% 0,10 a 0,35; $p < 0,0001$), a evidência disponível não permite concluir por VTA, não só pelas limitações importantes das comparações indiretas submetidas, mas também por se tratar de um indicador sub-rogado não validado neste contexto, não tendo as diferenças estatisticamente significativas encontradas para este

indicador sido substanciadas por vantagem desta intervenção em indicadores definidos como críticos na presente avaliação, nomeadamente sobrevivência global, qualidade de vida e tempo até progressão sintomática.

- No que respeita à subpopulação 2 (doentes adultos com MW que não receberam terapêuticas anteriores, inadequados para quimio(imuno)terapia), as comparações indiretas submetidas face a rituximab em monoterapia/agentes alquilantes apresentam limitações importantes. Os dados comparativos indiretos face a rituximab foram avaliados considerando dados agregados das subpopulações prévia e não previamente tratadas, não tendo sido gerados dados comparativos indiretos para a subpopulação de interesse (doentes não previamente tratados). Assim, a comparação submetida face a rituximab em monoterapia não é de interesse à presente avaliação.
- A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, pelo desenho do estudo (comparação indireta não ancorada) e por se verificar uma imaturidade importante da estimativa para as medidas avaliadas SG e SLP no estudo ASPEN, que aumentam a incerteza na magnitude de efeito do tratamento, na comparação indireta.
- Contudo, a evidência submetida relativa à eficácia e segurança de zanubrutinib (dados do ensaio ASPEN) parece sugerir eficácia e segurança, nomeadamente considerando os resultados para os indicadores taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, não se identificando riscos major de segurança para a indicação pretendida.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Brukinsa (zanubrutinib) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report (final database lock date: 29 July 2022), A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM), Report Date: 09 November 2022
2. Systematic literature review (SLR) of Clinical Evidence in Waldenström's Macroglobulinemia, SLR Report: clinical, Date submitted: 02 April 2024, Document version: V2.0
3. Zanubrutinib for Patients with Waldenström's Macroglobulinaemia: Feasibility assessment and Indirect Treatment Comparisons May 16, 2024