

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BRUKINSA (ZANUBRUTINIB)

Brukinsa como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20

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

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/04/2024

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 linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Brukinsa (zanubrutiniba) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.

Considerou-se que existe sugestão de VTA não quantificável de zanubrutinib, face aos comparadores imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia.

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

Os linfomas de zona marginal (LZM) são coletivamente o segundo linfoma indolente mais comum, compreendendo 7% de todos os linfomas não-Hodgkin, com 7.460 doentes diagnosticados nos EUA em 2016. Existem três subtipos distintos: LZM extranodal de tecido linfoide associado à mucosa (Linfoma MALT), que é responsável por 50-70% dos casos; LZM esplênico (20%); LZM nodal (10%).

O padrão de tratamento em muitos casos não está bem definido devido à diversidade de apresentação clínica, compreensão incompleta da biologia da doença subjacente e tendência de agrupar LZM com linfoma folicular em ensaios clínicos.

O linfoma MALT é frequentemente causado por estimulação antigénica crónica por insulto infeccioso ou autoimunidade levando a proliferação linfoide inflamatória e pode surgir em diversos locais. O MALT gástrico é responsável por mais de 30% dos casos. Outros locais comuns incluem a órbita, glândulas salivares, pele, conjuntiva, pulmões, tireoide e mama. O quadro clínico de apresentação varia conforme a localização envolvida, o curso da doença é indolente e o prognóstico favorável.

O LZM nodal é o menos comum de todos os subtipos de LZM, sendo responsável por aproximadamente 10% do LZM e <2% de todos os linfomas não-Hodgkin. A idade média de apresentação é de 60 anos e ambos os sexos são igualmente afetados. A compreensão do LZM nodal tem sido dificultada pela sua raridade, com estratégias terapêuticas amplamente baseadas em dados de linfoma folicular ou linfoma linfocítico. Em comum, com estas entidades, tem o comportamento indolente e a apresentação em estadios avançados. A transformação histológica é relatada em 3-15% dos doentes com LZM nodal e está frequentemente associada a um desfecho desfavorável. É de salientar uma associação com infeção por hepatite C num subgrupo de doentes.

O LZM esplênico representa menos de 2% de todas as neoplasias linfoides e 20% de todos os LZM. Geralmente é indolente, com sobrevida média de 8 a 10 anos, mas pode transformar-se em linfoma difuso de grandes células B em aproximadamente 5 a 10% dos casos. Aproximadamente um terço dos doentes não apresenta sintomas e a abordagem de vigilância não tem impacto adverso na sobrevivência global.

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 tirosina cinase de Bruton (BTK). A BTK é importante para a proliferação de células B, tráfico celular, quimiotaxia e aderência, nomeadamente por ser uma molécula de sinalização do recetor de antigénio das células B (BCR) e das vias do recetor de citocinas. O 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 do LZM refratário/em recaída é realizado de acordo com as recomendações da European Society of Medical Oncology (ESMO) e da American Society of Hematology (ASH).

A terapêutica padrão dos doentes com LZM refratário/em recaída, especialmente no LZM nodal, não se encontra totalmente estabelecida. É recomendada uma estratégia de vigilância em doentes assintomáticos/com baixa carga de doença, podendo a radioterapia ser considerada em doentes com recaída localizada.

No caso de necessidade de terapêutica sistémica o regime de primeira linha de imuno(quimio)terapia pode ser repetido no caso de remissões iniciais longas (>24 meses); no caso de respostas iniciais mais curtas (<24 meses), outro regime de imuno(quimio)terapia pode ser considerado.

Os regimes de imuno(quimio)terapia incluem rituximab em monoterapia (que, apesar de não se encontrar aprovado no LZM R/R, é amplamente utilizado, especialmente em doentes com recaída localizada, respostas iniciais longas e/ou unfit/com comorbilidades importantes), rituximab + bendamustina, R-CHOP, R-CVP e R-lenalidomida. Em doentes unfit/com comorbilidades importantes, pode também ser considerado o tratamento com rituximab + clorambucilo e rituximab + ciclofosfamida. Em doentes com LZM associado a HCV, é indicada a realização de terapêutica anti-HCV.

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.

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com linfoma da zona marginal [LZM] que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.	- Zanubrutinib	- Imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia

Termos de comparação

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Zanubrutinib: 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.</p> <p>O tratamento com zanubrutinib deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.</p>
	Medicamento comparador	<p>Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none">- 6 ciclos de 21/21 dias- No ciclo 1: Bendamustina 90mg/m² IV em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 mins, em dias +2 e +3 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) ev em 100mL de soro dextrosado, em dia+2 Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1- No ciclo 2 e subsequentes: Bendamustina 90mg/m² IV em 500ml de soro fisiológico 0,9% em 30 min, em dias +1 e +2 Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) IV em 100mL de soro dextrosado, em dia+1 Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de soro fisiológico 0,9% em dia+1
	Medicamento em avaliação	NA

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento comparador	- Imunoquimioterapia <ul style="list-style-type: none">▪ 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
Tempo até à próxima terapêutica	5	Importante
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: MAGNOLIA³; AU-003⁴; Revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching adjusted indirect comparison* - MAIC) ^{6 7}.

O estudo MAGNOLIA (BGB-3111-214) ³ foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos e com diagnóstico de linfoma da zona marginal (LZM), recidivante ou refratário, após, pelo menos, uma terapêutica anterior com anticorpo anti-CD20, que avaliou a eficácia e segurança do fármaco zanubrutinib. O estudo que teve início em fevereiro de 2019 e foi concluído em maio de 2022, incluiu um total de 68 doentes que receberam, pelo menos, uma dose da terapêutica em estudo, 66 (97,1%) dos quais constituíram a população de eficácia. Os doentes elegíveis receberam zanubrutinib na dose de 160mg, por via oral, autoadministrada duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi a taxa de resposta global avaliada por revisão central, de acordo com a classificação *Lugano*. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que se trata de um estudo de braço único e que não permite a comparação com os comparadores definidos no PICO.

O ensaio BGB-3111-AU-003⁴ foi um ensaio multicêntrico, aberto, de fase I/II, composto por duas partes (A e B), que avaliou o perfil farmacocinético, farmacodinâmico, a segurança e eficácia do fármaco zanubrutinib no tratamento de doentes com neoplasias linfoides de células B. A parte A compreendeu um escalonamento de dose com o propósito de determinar a dose recomendada. A parte B consistiu na fase de expansão de dose que incluiu 13 coortes tratadas com zanubrutinib nas doses selecionadas anteriormente. As várias coortes estabelecidas para a segunda parte do estudo incluíram doentes diagnosticados com LZM recidivante/refratário. Para além do facto de ser um ensaio de fase I/II, aberto, de braço único, essencialmente focado num escalonamento de dose com o propósito de determinar a dose recomendada e na geração de evidência preliminar no que respeita à atividade biológica do fármaco, eficácia e segurança, o número total de doentes incluídos com LZM foi muito reduzido (20 doentes). Este estudo foi considerado não relevante para esta avaliação.

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)⁵ e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching-adjusted indirect comparison* - MAIC) ^{6 7}, com o

objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia. Os dados individuais dos doentes incluídos no estudo MAGNOLIA e AU-003 foram agregados e as análises foram efetuadas vs. o conjunto (*basket*) de tratamentos da coorte do registo HMRN (*Haematological Malignancy Research Network*), com base em dados de vida real.

O TAIM submeteu, a pedido da Comissão, uma comparação indireta entre zanubrutinib (estudos MAGNOLIA e AU-003) e rituximab em monoterapia (estudo CHRONOS-3). Esta comparação foi meramente exploratória e com um número muito reduzido de doentes. Estas comparações indiretas foram consideradas relevantes para esta avaliação.

Descrição

Estudo MAGNOLIA

O estudo MAGNOLIA foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos e com diagnóstico de linfoma da zona marginal (LZM), recidivante ou refratário, após, pelo menos, uma terapêutica anterior com anticorpo anti-CD20, e que avaliou a eficácia e segurança do fármaco zanubrutinib. Os doentes elegíveis receberam zanubrutinib na dose de 160mg, por via oral, autoadministrada duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi a taxa de resposta global avaliada por revisão central, de acordo com a classificação *Lugano*.

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. 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 reduções de dose em caso de toxicidade (critérios de toxicidade previamente estabelecidos e definidos no protocolo de estudo), tendo a primeira redução sido estabelecida em 80mg duas vezes por dia e a segunda redução preconizada em 80mg uma vez por dia. Não era permitido reduzir a dose abaixo dos 80 mg uma vez por dia, devendo a terapêutica ser suspensa.

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 6 ciclos de tratamento e posteriormente a cada 84 dias (± 7 dias). Esta avaliação incluía avaliação da função cardíaca, sinais vitais, revisão da medicação concomitante e revisão de eventos adversos. Os doentes eram avaliados a cada 3 ciclos por TC cervico-toraco-abdomino-pélvica e PET, sendo também avaliada a presença/ausência de sintomas constitucionais relacionados com a doença e realizada avaliação laboratorial.

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 24 semanas (± 14 dias). O seguimento incluía a recolha de informação relativa a tratamentos antineoplásicos e não antineoplásicos, presença/ausência de sintomas constitucionais relacionados com a doença, TC cervico-toraco-abdomino-pélvica e PET e avaliação laboratorial. 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 nos primeiros 12 meses e a cada 6 ciclos daí em diante. 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).

Foram incluídos adultos (com 18 ou mais anos de idade) com confirmação histológica de LZM, incluindo os subtipos esplénico, nodal e extranodal (no caso do subtipo gástrico, a doença deveria ser negativa para *H. pylori*; se positiva, seria necessário que tivesse sido realizada antibioterapia e que a doença tivesse estabilizado, progredido ou recidivado após esta terapêutica). Os doentes tinham de ter realizado previamente, pelo menos, uma linha de terapêutica sistémica (incluindo agente anti-CD20), ter documentação de falência no alcance de resposta parcial ou de progressão da doença após o último tratamento, e apresentar necessidade de terapêutica sistémica, de acordo com a avaliação do investigador devido à presença de um ou mais sinais ou sintomas (sintomatologia local ou falência orgânica por doença progressiva ou doença *bulky*; sintomas B - febre, perda de peso ou sudorese noturna; citopenias por infiltração da medula óssea, anemia autoimune ou trombocitopenia; aumento do ritmo de progressão da doença). Os doentes deviam

apresentar doença mensurável, ECOG PS 0 a 2, expectativa de vida ≥ 6 meses e função renal, hepática e medular adequadas.

Foram excluídos doentes com transformação documentada em linfoma de alto grau, envolvimento do sistema nervoso central, tumor maligno nos dois anos anteriores, realização de tratamento prévio com um inibidor BTK, doença cardiovascular clinicamente importante, doença pulmonar grave ou debilitante, história de patologia hemorrágica severa, história de hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral e infecção ativa.

A medida de resultado primária foi a taxa de resposta global (TRG), determinada por um comité de revisão central de acordo com a classificação de *Lugano*. As medidas secundárias foram os seguintes: TRG determinada pelo investigador; TRG por PET determinada pelo comité de revisão central; sobrevivência livre de progressão, duração da resposta, sobrevivência global, tempo até resposta, tempo até falha do tratamento, tempo até à próxima linha de tratamento para LZM, e qualidade de vida. A eficácia foi avaliada na população que recebeu pelo menos uma dose do medicamento de estudo (análise por protocolo). As medidas de segurança incluíram a ocorrência de eventos adversos (classificados de acordo com o NCI CTCAE, versão 4.03) e eventos adversos de especial interesse. A segurança foi avaliada na população de doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento de estudo (população de segurança).

O estudo decorreu em 31 centros (na Austrália, Nova Zelândia, China, Itália, Coreia do Sul, Reino Unido, França, República Checa e EUA). Foram incluídos 68 doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento de estudo, no entanto, dois doentes foram excluídos por violação de um dos critérios de inclusão (transformação em linfoma agressivo), pelo que a população para a análise de eficácia foi de 66 doentes. A população de segurança foi constituída pelos 68 doentes expostos a pelo menos uma dose do fármaco de estudo.

À data de corte, o tempo de *follow-up* mediano foi de 28,04 meses (1,64 a 32,89 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, 24 (35,3%) doentes haviam descontinuado o tratamento por doença progressiva, cinco doentes (7,4%) haviam descontinuado o tratamento por eventos adversos, enquanto que 31 doentes (45,6%) ainda se encontravam sob tratamento

e continuaram o mesmo no estudo de seguimento de longo termo. Treze doentes (19,1%) faleceram durante o período de estudo: cinco por eventos adversos emergentes do tratamento (classificados pelos investigadores como não relacionados com o medicamento de estudo). Cinco doentes tiveram desvios importantes ao protocolo, estando quatro deles relacionados com ausência de cumprimento relativamente aos testes especificados no protocolo e em um relacionado com a ausência de cumprimento relativamente ao protocolo de tratamento.

A duração mediana do tratamento foi de 24,2 meses (amplitude 0,9 meses-32,9 meses), como uma média de 26,3 ciclos (1 a 36). Nenhum doente necessitou de redução de dose. Trinta e um doentes (45,6%) necessitaram de interromper o tratamento, a maioria por eventos adversos.

No basal, os doentes tinham em média 70 anos (37 a 95), 27,9% tinham idade ≥ 75 anos, 52,9% eram homens e 47,1% mulheres, 58,8% eram de raça caucasiana e 85,3% não hispânicos ou latinos. Apresentavam um estado funcional ECOG de 0, 39 (57,4%) doentes, ECOG 1, 24 (35,3%) doentes, e de 2, 5 (7,4%) doentes. Catorze (20,6%) doentes tinham historial de alterações cardíacas e 25 (36,8%) alterações vasculares. A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial de LZM, no basal, era de 61,45 meses. Os subtipos incluíam LZM extranodal (linfoma MALT) em 38,2%, LZM esplénico em 17,6% e de subtipo desconhecido em 5,9%. No total 42,6% dos doentes apresentavam envolvimento da medula óssea e 32,4% doença refratária. Todos os doentes tinham recebido terapêutica sistémica, e todos receberam um regime que incluiu terapêutica anti-CD20. O número médio de linhas de tratamento prévias era de dois, 27,9% receberam ≥ 3 linhas prévias. O regime mais comum foi rituximab e imuno(quimio)terapia (88,2%).

A taxa de resposta global foi de 68,2% (IC95% 55,6 a 79,1%), rejeitando-se a hipótese nula de uma TRG de 30% ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Taxa de resposta – estudo MAGNOLIA

Response category	MALT N = 25	Nodal N = 25	Splenic N = 12	Unknown ^a N = 4	Total N = 66
Best overall response, n (%)					
Complete response	10 (40.0)	5 (20.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	17 (25.8)
Partial response	6 (24.0)	14 (56.0)	7 (58.3)	1 (25.0)	28 (42.4)
Stable disease ^b	4 (16.0)	5 (20.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	13 (19.7)
Non progressive disease ^c	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.5)
Progressive disease	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	1 (25.0)	6 (9.1)
Discontinued study prior to first assessment	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.5)
Overall response rate					
Number of patients who achieved a response (CR or PR)	16	19	8	2	45
ORR (95% CI) ^d	64.0 (42.52, 82.03)	76.0 (54.87, 90.64)	66.7 (34.89, 90.08)	50.0 (6.76, 93.24)	68.2 (55.56, 79.11)
p-value (1-sided) ^e	NA	NA	NA	NA	< 0.0001

Fonte: Extraído de referência 3

O efeito do tratamento foi favorável entre a maioria dos subgrupos. Apesar de se verificar heterogeneidade importante, nomeadamente no que respeita às características sexo e idade, esta é difícil de interpretar, dado o reduzido número de doentes. Em alguns subgrupos, verificou-se um baixo número de doentes/respostas, o que resultou numa amplitude importante dos IC95%.

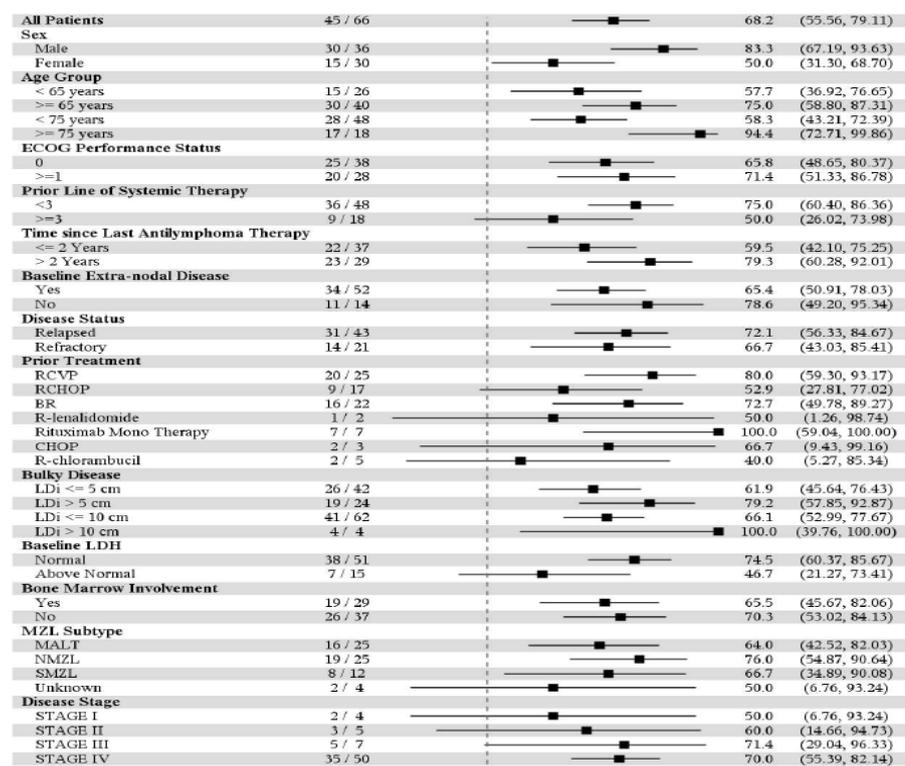


Figura 1. Gráfico de Forest-plot de taxa de resposta (análise de subgrupos) - estudo MAGNOLIA

Fonte: Extraído de referência 3

Relativamente à sobrevivência livre de progressão (medida de eficácia secundária), na data de corte, tinham ocorrido 20 eventos (30,3%). A mediana de SLP não foi atingida, estimando-se uma taxa de SLP aos 24 meses de 70,9% (IC95% 57,2 a 81%).

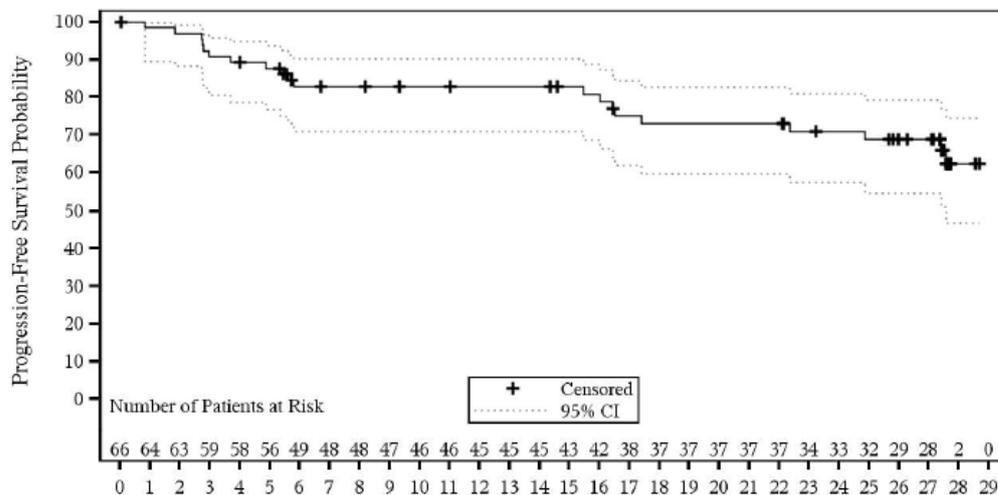


Figura 2. Curvas de Kaplan Meier de SLP - estudo MAGNOLIA

Fonte: Extraído de referência 3

Na análise da sobrevivência global (medida de eficácia secundária), na data de corte, tinham ocorrido 12 eventos (18,2%). A mediana de SG não foi atingida, estimando-se uma taxa de SG aos 30 meses de 80,6% (IC95% 68,3 a 88,5%).

Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (Efficacy Analysis Set)

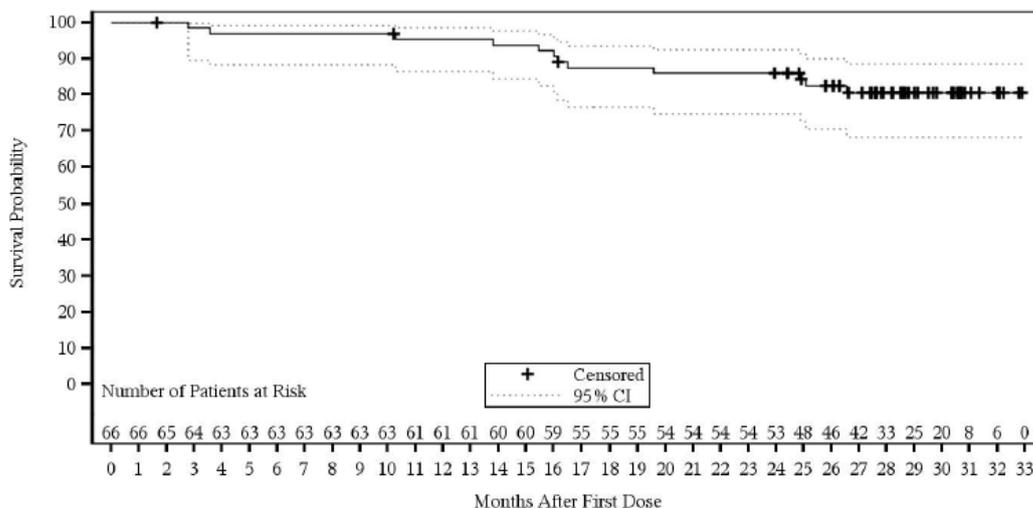


Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de SG - estudo MAGNOLIA

Fonte: Extraído de referência 3

A qualidade de vida foi uma medida de eficácia secundária e os dados foram analisados essencialmente de forma descritiva. A exaustividade de preenchimento dos questionários EORTC QLQ C30 variou entre 87,9% (ciclo 3) e 53% (ciclo 24). Não foram detalhados os motivos para os dados omissos. Verificou-se uma melhoria na pontuação de qualidade de vida/estado global de saúde a partir do ciclo três, permanecendo mais elevados, que os dados da pontuação no basal, ao longo do tratamento. A exaustividade de preenchimento dos questionários EQ-5D-5L variou entre 86,4% (ciclo 3) e 53% (ciclo 24). Não foram detalhados os motivos para os dados omissos. Não se verificaram diferenças entre as pontuações no basal e os valores reportados durante o tratamento. Os restantes indicadores de eficácia

foram totalmente exploratórios e, não foram definidos como de interesse à presente avaliação.

Ocorreram eventos adversos (por qualquer causa) em todos os doentes (68/68). Em relação aos eventos adversos avaliados como relacionados com o medicamento de estudo, estes ocorreram em 66,2% (45/68) dos doentes. Ocorreram eventos adversos de grau 3/4 em 30 doentes (48,5%), eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento em 5 doentes (7,4%) e 5 (7,4%) eventos adversos que levaram à morte (nenhum destes eventos adversos foi determinado com relacionado com o medicamento de estudo pelos investigadores: dois doentes morreram por complicações da COVID-19, um doente com história de patologia coronária, um doente por leucemia mielóide aguda e outro doente com encefalopatia sética).

Estudo BGB-3111-AU-003 (AU-003) ⁴

O estudo BGB-3111-AU-003 (AU-003) foi um ensaio clínico de fase 1/2, multicêntrico e aberto, composto por duas partes distintas, que avaliou o perfil farmacocinético e farmacodinâmico, a segurança e eficácia de zanubrutinib no tratamento de doentes com neoplasias linfóides de células B. O estudo teve início em setembro de 2014 e foi concluído em março de 2021, tendo sido promovido pela empresa detentora do AIM.

A primeira parte do estudo compreendeu um escalonamento de dose e determinar a dose recomendada para a segunda fase do estudo. A segunda parte consistiu num estudo de expansão de dose que compreendeu 13 coortes compostas por populações distintas, tratadas com zanubrutinib nas doses selecionadas na primeira parte.

Os principais critérios de inclusão no estudo foram: Idade \geq 18 anos; diagnóstico de neoplasia maligna das células B, incluindo LZM recidivante/refratário; pontuação do estado funcional ECOG de 0 a 2; função hematológica, renal e hepática adequada, de acordo com os critérios pré-estabelecidos em protocolo.

Foram incluídos um total de 385 doentes (n=17 na primeira parte e n=368 na segunda parte), dos quais 20 doentes apresentavam diagnóstico de LZM e foram tratados com, pelo menos, uma dose da terapêutica em estudo.

As análises de segurança e de eficácia do estudo para os doentes diagnosticados com LZM foram efetuadas na população de doentes que recebeu, pelo menos, uma dose da terapêutica em estudo (população LZM). O estudo foi alvo de uma análise

primária efetuada à data de corte de 2 de outubro de 2020, compreendendo um tempo mediano de seguimento para a sobrevivência dos doentes com LZM de 35,5 meses. Posteriormente, foi conduzida uma análise final à data de corte de 3 de maio de 2021, com um tempo de seguimento de 40,2 meses.

À data da análise primária do estudo, ocorreram 3 mortes (15,0%), não tendo sido alcançado o tempo mediano de sobrevivência global. Não foram reportadas mortes adicionais à data da análise final; relativamente à sobrevivência livre de progressão, de acordo com a avaliação efetuada pelo IRC, registaram-se eventos de progressão ou morte em 5 doentes (25,0%), não tendo sido alcançada a mediana de tempo da SLP. Na análise final do estudo, de acordo com a avaliação do investigador, tinham ocorrido eventos de progressão ou morte em 7 doentes (35,0%), não tendo sido alcançada a mediana da SLP (IC95%: 17,1 meses a NE), com taxas de 78,7% e 60,5% aos 12 e 24 meses, respetivamente. À data da análise final, de acordo com a IRC, após um tempo mediano de seguimento de 25,8 meses, foi registada progressão da doença em 4 dos 17 doentes (23,5%) que alcançaram uma resposta global. A duração mediana da resposta não foi atingida. As taxas de remissão estimadas foram de 78,7% aos 12 meses e de 69,9% aos 24 e 36 meses.

À data da análise primária, foram reportados EA de grau 3 ou superior em 55,0% dos doentes, em cinco (25%) doentes considerados como relacionados com o tratamento, resultados que se mantiveram à data da análise final; não ocorreram mortes por eventos adversos.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁵ e comparação indireta ajustada por correspondência (matching adjusted indirect comparison - MAIC)^{6 7}

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)⁵ e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching-adjusted indirect comparison* - MAIC)^{6 7}, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁵

Relativamente à revisão sistemática da literatura, a pesquisa foi realizada em novembro de 2022 e atualizada em agosto de 2023.

A pesquisa foi realizada em diversas bases de dados (*Embase*, *MEDLINE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e *Cochrane Database of Systematic Reviews*), registros 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 que avaliaram a eficácia e segurança de qualquer terapêutica usada para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal em recaída/refratário, que incluíram como medidas de resultado a resposta terapêutica, sobrevivência global, tempo até progressão, descontinuação por eventos adversos e incidência de eventos adversos graves/grau>3.

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 5.

Tabela 5. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na RSL (PICO)

Criteria	Inclusion	Exclusion
Population	<ul style="list-style-type: none"> • Adults (≥18 years) with R/R MZL (including SMZL, NMZL, and MALT) previously treated with anti-CD20 therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ Mixed population studies must meet at least one criterion: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subgroup data available for population of interest ▪ Population of interest comprising ≥80% * of analysed population 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients <18 years old • Patients who are treatment-naïve • Patients who received first-line therapy not including any anti-CD20 agent • Follicular lymphoma
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy and safety: Any systemic therapy used for the treatment of R/R MZL (chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy and safety: Any non-systemic treatments, any other therapies not used to treat MZL

	<ul style="list-style-type: none"> Epidemiology: Any/none required 	<ul style="list-style-type: none"> Epidemiology: Not applicable
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Any; including best supportive care, placebo, any active treatment, or none required 	<ul style="list-style-type: none"> Not applicable
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Epidemiology <ul style="list-style-type: none"> Incidence Prevalence* Mortality Efficacy: <ul style="list-style-type: none"> PFS OS Response outcomes (ORR, CR, PR, TTR, DOR, MRD negativity) Safety: <ul style="list-style-type: none"> Treatment discontinuation due to AEs Total grade 3+/serious Aes Specific grade 3+/serious Aes, limited to: <ul style="list-style-type: none"> BTKI-specific: atrial fibrillation, bleeding, hypertension, arthralgias, infections, and diarrhoea CD20 monoclonal antibodies-specific: infusion related, cardiovascular events, pulmonary events, renal toxicity, bowel obstruction/perforation, and cytopenia, secondary malignancies 	<ul style="list-style-type: none"> PK/PD outcomes Any other outcomes not listed as the outcomes of interest
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Phase II or III clinical trials (e.g., RCTs, single-arm trials, non-randomised studies) Observational studies (prospective or retrospective, including surveys and questionnaires) Subgroup analyses of relevant studies* 	<ul style="list-style-type: none"> Phase I and dose escalation studies Economic evaluations Case reports and case series Studies with fewer than 10 patients per arm (any outcome)† Studies with fewer than 100 participants (prevalence) Narrative reviews In vitro and ex vivo studies Qualitative studies Genetic studies and cellular/molecular studies SLRs and NMAs will be excluded, but if any are found, the reference lists will be cross checked*
Additional limits	<ul style="list-style-type: none"> Time limit: None Geographical limits: None Language: English-only Publication type: Full-text journal publications, conference abstracts from two most recent meetings from key conferences 	<ul style="list-style-type: none"> Letters to the editor Editorials Comments Notes Erratum Trial protocol Guidelines

Fonte: Extraído de referência 5

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 1.722 publicações, tendo sido incluídas na revisão sistemática 67, correspondentes a 29 estudos únicos (três ensaios clínicos randomizados, dezoito ensaios de braço único, três estudos de mundo real e cinco estudos epidemiológicos).

Dos 29 estudos únicos incluídos, de cinco (um RCT e quatro ensaios de braço único) apenas se encontravam disponíveis *abstracts* apresentados em conferências; os restantes 24 foram avaliados quanto à sua qualidade e considerados como potencialmente adequados para realização de comparações indiretas.

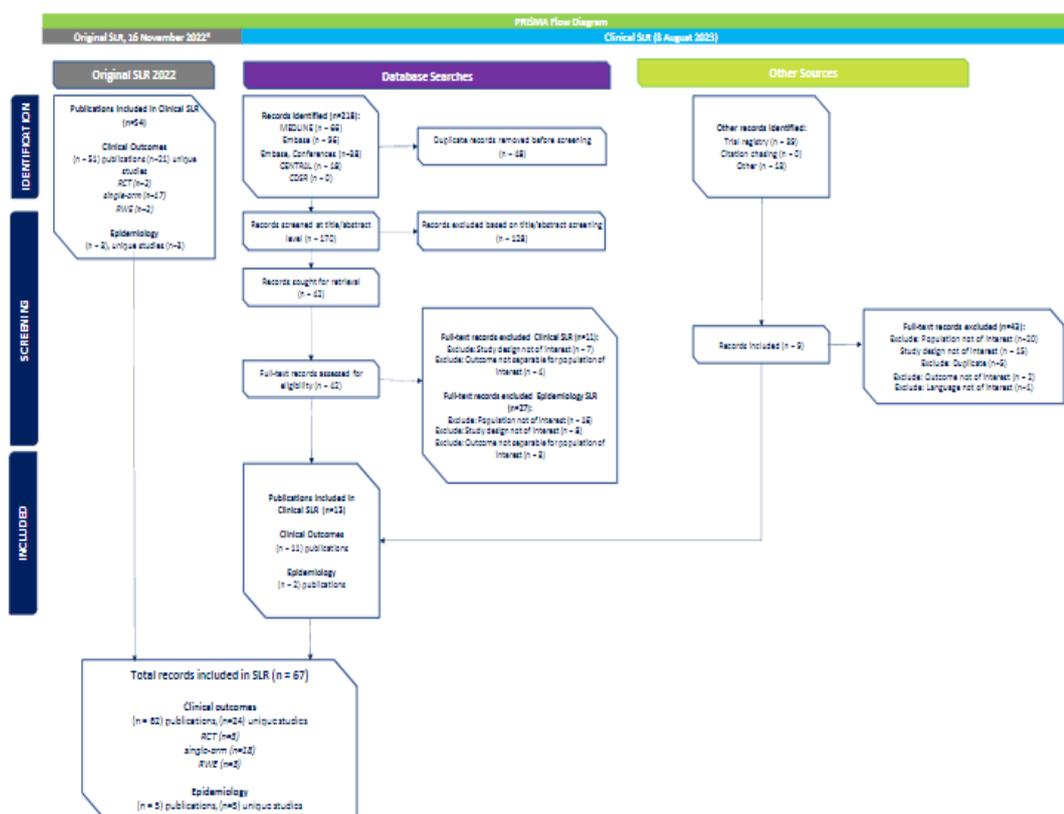


Figura 4. Diagrama PRISMA da seleção dos estudos incluídos na RSL (atualização 2023)

Fonte: Extraído de referência 3

Risco de viés

O risco de viés dos RCT foi avaliado com base no *Cochrane Risk of Bias Assessment Tool* 2.0, tendo os restantes estudos sido avaliados com recurso à *Downs and Black Checklist for Clinical Trial Quality Assessment*.

Características dos estudos incluídos na RSL

Na Tabela 6 estão discriminadas as características dos estudos incluídos na RSL.

Tabela 6. Características dos estudos incluídos na RSL (atualização 2023)

Trial Name	Treatment Arm (N)	Median Age (Range) Years*	Male n (%)	ECOG n (%)	Histology, n (%)	Disease Stage n (%)	Prior Therapies, Median (Range)	Prior Regimens	Number of Lines n (%)	Relapsed n (%)	Refractory n (%)	SLR Source	
RCTs													
AUGMENT	LEN + RIT (N=31)	68 (—)	14 (45)	0: 17 (55), 1-2: 14 (45)	MALT: 14 (45), NMZL: 8 (25), SMZL: 9 (30)	IV: 20 (65)	—	Prior RIT: 152 (85)†	1:102 (57), 2: 31 (17), 3: 25 (14), ≥4: 20 (11)	—	4 (13)	Original SLR	
	RIT + PLC (N=32)	66 (—)	17 (53)	0: 23 (72), 1-2: 9 (28)	MALT: 16 (50), NMZL: 10 (32), SMZL: 6 (18)	IV: 13 (41)	—	Prior RIT: 150 (83)†	1:97 (54), 2: 42 (23), 3: 19 (11), ≥4: 22 (12)	—	1 (3)		
CHRONOS-3	COP + RIT (N=66)†	66 (37-91)	33 (50)	—	NMZL: 25 (38), EMZL: 24 (36), SMZL: 17 (26)	—	—	Prior RIT: 66 (100)	1: 35 (53), 2: 19 (29), ≥3: 12 (18)	66 (100)	—	Original SLR	
	RIT + PLC (N=29)†	63 (46-76)	12 (41)	—	NMZL: 12 (41), EMZL: 11 (38), SMZL: 6 (21)	—	—	Prior RIT: 29 (100)	1: 19 (66), 2: 6 (21), ≥3L: 4 (14)	29 (100)	—		
SELENE	IBR + BR/R-CHOP (N=202)†	59.5 (22-87)	113 (55.9)	—	—	—	—	Prior anti-CD20-containing regimen: 202 (100)	—	—	—	SLR Update	
	PLC + BR/R-CHOP (N=201)†	59 (30-86)	99 (49.3)	—	—	—	—	Prior anti-CD20-containing regimen: 201 (100)	—	—	—		
Single-arm Trials													
NCT01799889	ENT (N=17)	65 (52-83)	11 (64.7)	—	MZL: 17 (100)	—	—	3 (1-8)	Anti-CD20: 16 (94.1); any alkylating agent: 14 (82.4); BEN: 10 (58.8); any purine analogue: 6 (35.3); fludarabine: 6 (35.3); anthracyclines: 3 (17.6)	—	—	—	Original SLR
MAGNIFY	LEN + RIT (N=76)	68 (46-90)	—	—	MZL: 76 (100)	III/IV: 68 (89)	—	RIT: 72 (95)	—	—	—	—	Original SLR
NCT01164267	EVE (N=30)	71 (50-88)	14 (47)	0: 19 (63), 1: 11 (37)	MALT: 20 (67), SMZL: 6 (20), NMZL: 4 (13)	IE: 6 (20), III: 2 (7), IV: 22 (73)	2 (1-5)	—	Only chemotherapy: 4 (13.3), RIT + chemotherapy: 18 (60.0%), chemotherapy + radioimmunotherapy (yttrium-90 ibritumomab tixetan): 1 (3.3%), prior radiotherapy: 4 (13.3%), surgery: 3 (10.0%), single-alkylating agent: 11 (3.7%), purine analogue-based: 5 (16.7%); at least one anthracycline-containing regimen (CHOP or CHOP-like regimens): 10 (33.3%), RIT: 4 (13.3%), BOR: 1 (3.3%), sorafenib therapy: 1 (3.3%)	—	—	8 (27)	Original SLR
NCT00210327	BOR (N=32)	63 (37-82)	17 (53)	0: 30 (94), 1: 2 (6)	MALT: 32 (100)	IE: 9 (28), IIE: 7 (22), IV: 16 (50)	2 (1-4)	—	RIT: 1 (3.1%); RIT + chemotherapy: 24 (75.0%); radiotherapy: 5 (15.6%); surgery: 3 (9.4%); single alkylating agents or CVP: 18 (56.3%); fludarabine-based program: 2 (6.3%); anthracycline-containing regimen (CHOP or CHOP-like regimens): 11 (34.4%); autologous bone marrow transplantation: 1 (3.1%); yttrium 90 ibritumomab tixetan: 1 (3.1%)	—	—	—	Original SLR
DYNAMO	DUV (N=18)	67 (61-77)	13 (72)	0-1: 122 (94.6), 2: 7 (5.4)†	EMZL: 9 (50), SMZL: 5 (27.8), NMZL: 4 (22.2)	—	2 (1-8)	—	RIT: 129 (100); alkylating agent/purine analogue: 129 (100); alkylating agent: 127 (98.4); RIT + alkylating agent: 122 (94.6); BEN: 82 (63.6); anthracycline: 78 (60.5); RIT + BEN: 64 (49.6); R-CHOP: 48 (37.2); RIT + cyclophosphamide + prednisone: 38 (30); ASCT: 6 (5)†	—	—	12 (67)	Original SLR
UNITY-NHL	UMB (N=69)	67 (34-88)	33 (47.8)	0: 38 (55.1), 1: 29 (42.0), 2: 2 (2.9)	MZL: 69 (100)	I: 4 (5.8), II: 7 (10.1), III: 12 (17.4), IV: 44 (63.8), Unknown: 2 (2.9)	2 (1-6)	—	RIT: 69 (100), cyclophosphamide: 37 (53.6), vincristine: 31 (44.9), prednisone: 21 (30.4), BEN: 22 (31.9), doxorubicin: 15 (21.7), radiation: 6 (8.7), anti-CD20: 69 (100), LEN: 4 (5.8), BTK inhibitor: 2 (2.9), alkylating agent: 48 (69.6), 1L: 34 (49.3), 2L: 17 (24.6), 3L: 8 (11.6), ≥3L: 10 (14.5)	—	52 (75.4)	15 (21.7)	Original SLR
LYSA	ATE+OBI+VEN (N=20)	69 (52-83)	10* (55.6)	—	NMZL: 13 (65%), EMZL: 5 (25%), SMZL: 2 (10%)	IV: 20 (100)	—	RIT: 20 (100)	>2L: 4* (22.2)	—	6* (33.3)	Original SLR	
ZUMA-5	Axi-cel (N=24)	65 (IQR:61-72)	11 (46)	0: 14 (58), 1: 10 (42)	EMZL: 17 (71), NMZL: 7 (29)	I-II: 2 (8), III: 3 (13), IV: 19 (79)	3 (IQR: 2-5)	—	PI3K inhibitor: 9 (38); ASCT: 3 (13); Anti-CD20 +alkylating agent: 23 (96); Anti-CD20 single agent: 10 (42); Alkylating agent: 6 (25); LEN: 8 (33); ≥3L: 16 (67)	—	—	18 (75)	Original SLR
Kahl, 2010	BEN (N=100)†	60 (31-84) †	65 (65)†	—	FL: 62 (62), Unknown: 5 (5), SLL: 21 (21), LPL: 11 (11), MZL: 16 (16)†	I: 8 (8); II: 16 (16); III: 33 (33); IV: 43 (43)†	2 (0-6)†	—	RIT: 1 (1); CHOP-like + RIT: 37 (37); CVP + RIT: 38 (38); purine analogue-based combinations + RIT: 44 (44); radioimmunotherapy: 24 (24); external beam radiotherapy: 20 (20)†	—	—	36 (36)	Original SLR
PCYC-1121	IBR (N=63)	66 (30-92)	26 (41)	0: 33 (52), 1: 25 (40), 2: 5 (8)	EMZL: 32 (51), SMZL: 14 (22), NMZL: 17 (27)	—	2 (1-9)	—	RIT: 17 (27), RIT-based chemoimmunotherapy: 40 (63), systemic treatment with other targeted agents or chemotherapy prior to or following RIT: 6 (10), radiation: 9 (14), splenectomy: 4 (6), ASCT: 2 (3)	—	—	14 (22)	Original SLR
MAGNOLIA	ZAN (N=68)	70 (37-95)	36 (52.9)	0: 39 (57.4), 1: 24 (35.3), 2: 5 (7.4)	MALT: 26 (38.2), NMZL: 26 (38.2), SMZL: 12 (17.6), Unknown: 4 (5.9)	—	2 (1-6)	—	RIT chemotherapy: 60 (88.2); RCVP: 25 (36.8); BR: 22 (32.4); R-CHOP: 17 (25.0); RIT: 15 (22.1); RIT+LEN: 2 (2.9); Radiation therapy: 15 (22.1); splenectomy: 7 (10.3); ASCT: 4 (5.9)	—	43 (63.2*)	22 (32.4)	Original SLR
BGB-3111-AU-003	ZAN (N=20)	69.5 (52-85)	10 (50)	0: 7 (35.0), 1: 11 (55), 2: 2 (10)	EMZL: 9 (45), NMZL: 5 (25), SMZL: 6 (30)	I-III: 3 (15), IV: 17 (85)	2 (1-5)	—	RIT-based chemoimmunotherapy: 19 (95.0); RIT: 4 (20.0); RCVP: 13 (65.0); BR: 4 (20.0); R-CHOP: 5 (25.0); RIT/LEN: 0; Radiation therapy: 1 (5.0); splenectomy: 1 (5.0); ASCT: 0	—	—	4 (20)	Original SLR
MORE	OFA (N=22)	71 (48-91)	12 (54.5)	—	SMZL: 22 (100)	I: 0, II: 2 (10), III: 0, IV: 18 (90), missing: 2	1 (1-2)	—	First line – R-CHOP: 5 (22.7%), Chlorambucil: 5 (22.7%), BEN+RIT: 4 (18.2%), RCVP: 4 (18.2%), CHOP: 1 (4.5%), cladribine + RIT: 1 (4.5%), CVP: 1 (4.5%), RIT: 1 (4.5%), 2L RIT: 3 (13.6%), chlorambucil: 2 (9.1%), RIT + cyclophosphamide: 2 (9.1%), BEN + RIT: 1 (4.5%), fludarabine: 1 (4.5%), splenectomy: 3 (13.6)	—	—	—	Original SLR
ACE-LY-003	ACA (N=43)	69 (42– 84)	26 (60.5)	0: 23 (53.5), 1: 19 (44.2), 2: 1 (2.3)	EMZL: 19 (44.2), Gastric MALT: 2 (4.7), Non-gastric MALT: 17 (39.5), NMZL: 13 (30.2), SMZL: 11 (25.6)	—	1 (1-4)	—	Anti-CD20 monotherapy: 42 (97.7); RIT: 42 (97.7); OBI: 1 (2.3); chemotherapy: 25 (58.1); targeted therapy: 4 (9.3); LEN: 2 (4.7); PI3K inhibitor: 2 (4.7); Other therapy: 4 (9.3); BOR: 1 (2.3); prednisone: 1 (2.3); radioimmunotherapy: 1 (2.3); vorinostat: 1 (2.3)	—	19 (44.2)	19 (44.2)	Original SLR
CHRONOS-1	COP (N = 15)	71 (47-81)	8 (53.3)	0: 9 (60.0), 1: 6 (40.0), 2: 0	NMZL: 15 (100)	—	2 (2-5)	—	RIT: 7 (46.7), alkylating agents: 7 (46.7) RIT + alkylating agents: 5 (33.3)	—	—	6 (40)	Original SLR
CITADEL-204	PAR (N=100)	71 (35-95)	53 (53.0)	≤1: 95* (95.0)	NMZL: 31 (31.0), EMZL: 34 (34.0), SMZL: 35 (35.0)	—	2 (1-8)	—	1L: 49 (49), 2L: 31 (31), ≥3L: 20 (20)	46 (46)	49 (49)	Original SLR	
DELTA	IDE (N=15)	72 (50-87)†	12 (80)	—	MZL: 15 (100)	I: 0 (0), II: 2 (13.3), III: 2 (13.3), IV: 11 (73.3)	2 (2-9)	—	RIT: 15 (100), cyclophosphamide: 11 (73.3), BEN: 6 (40), anthracycline: 7 (46.7), purine analogue: 3 (20), ASCT: 0 (0)	—	—	15 (100)	Original SLR
Song, 2023	ORE (N=83)	60 (23-77)	—	—	MALT: NR (45.8), NMZL: NR (36.1)	IV: NR (75.9)	—	—	Prior anti-CD20 therapy: 83 (100)	—	—	—	SLR Update

RWE Studies												
Avivi, 2018	ASCT+HD chemotherapy (N=33)	56 (47-60)	14 (42)	—	SMZL: 33 (100)	—	2 (IQR: 2-3)	1L RIT: 21 (64), RIT at any time prior to ASCT: 29 (88)	—	—	—	Original SLR
Epperla, 2022	IBR (N=119)	68 (27-91)	55 (46)	0: 46 (46.5), 1: 47 (47.5), ≥2: 6 (6), missing: 20	NMZL: 50 (42), EMZL: 40 (34), SMZL: 29 (24)	I-II: 19(17), III-IV: 96 (83), Missing: 4	—	1L: 54 (45) – RIT: 58 (49); BR: 30 (25); RCVF: 11 (9); R-CHOP: 9 (8); others: 11 (9)	2L: 41 (35); 3L+: 24 (20)	—	30 (25)	Original SLR
Dong, 2023	CAR-T (axi-cel or tisa-cel) (N=12)	64 (IQR: 57-69)	7 (58.3)	0: 2 (16.7), 1: 8 (66.7), 2: 2 (16.7), 3: 0 (0)	Transformed MZL: 12 (100)	III-IV: 12 (100.0)	4 (2-11)	Prior anti-CD20 therapy: 12 (100)	≥3 lines: 8 (57.1)	3 (25)	Primary refractory: 2 (16.7) Refractory: 7 (58.3)	SLR Update

Fonte: Extraído de referência 5

Metodologia da comparação indireta (MAIC) ^{6 7}

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 (rituximab + bendamustina, R-CHOP, R-CVP, R-lenalidomida, rituximab + clorambucilo e rituximab + ciclofosfamida) e rituximab em monoterapia.

Dos 24 estudos considerados como potencialmente adequados, vinte foram excluídos por não incluírem intervenções de interesse, sendo que os restantes quatro, incluíram comparadores de interesse (imuno(químio)terapia: SELENE, MAGNIFY e AUGMENT; rituximab em monoterapia: AUGMENT e CHRONOS-3).

Relativamente ao estudo SELENE, que avaliou o tratamento com rituximab + bendamustina ou R-CHOP em doentes com LZM, não se encontravam disponíveis as curvas de *Kaplan-Meier* nem para a SLP nem para a SG, assim como não se encontravam disponíveis as características, no basal, para a população de doentes com LZM. Por estas razões, verificou-se ser inexecutável utilizar o ensaio SELENE para comparar zanubrutinib com rituximab + bendamustina ou R-CHOP.

No que respeita ao ensaio MAGNIFY, a informação disponível é limitada (apenas sob a forma de *abstract*), não sendo possível gerar dados comparativos para as medidas de resultado de eficácia incluídas na matriz de avaliação farmacoterapêutica. Por estas razões, verificou-se ser inexecutável utilizar o ensaio MAGNIFY para comparar zanubrutinib com rituximab + lenalidomida.

Quanto ao ensaio AUGMENT, foram identificadas as limitações seguintes: a refratariedade ao tratamento prévio com rituximab foi definida como critério de exclusão ao contrário dos estudos MAGNOLIA e AU-003; cerca de 20% dos doentes não tiveram exposição prévia a terapêuticas anteriores com anticorpos anti-CD20 e nos estudos MAGNOLIA e AU-003, essa exposição foi de 100% e 95%

respetivamente; cerca de 87% dos doentes tratados com R-lenalidomida apresentavam doença recidivante (87%), enquanto 32% dos doentes no estudo MAGNOLIA e 20% dos doentes no estudo AU-003 apresentavam refratariedade, fator associado a pior prognóstico. Por estas razões, considerou-se que as amostras incluídas nos diferentes estudos eram consideravelmente diferentes, verificando-se ser inexecutável utilizar o ensaio AUGMENT para comparar zanubrutinib com rituximab + lenalidomida e rituximab em monoterapia.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos MAGNOLIA, AU-003, AUGMENT e MAGNIFY estão referidos na Tabela 7.

Tabela 7. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos MAGNOLIA, AU-003, AUGMENT e MAGNIFY

Criterion	MAGNOLIA (1)	BGB-3111-AU-003 (2)	AUGMENT (3)	MAGNIFY (4, 5)
Inclusion criteria				
Age (years)	≥ 18	≥ 18	≥ 18	≥ 18
Prior therapies	≥1 lines of therapy, including prior treatment with an anti-CD20 therapy	≥ 1 prior line of systemic therapy	≥ 1 prior systemic chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy and ≥ 2 previous doses of rituximab	Documented relapsed, refractory or progressive disease after last treatment with systemic therapy
Prior anti-CD20 therapy	Received at least one CD20-directed regimen	Not specified in inclusion criteria. <i>95% patients received Rituximab-based chemoimmunotherapy.</i>	Not specified in inclusion criteria. <i>85% of overall (FL+MZL) patients treated with lenalidomide/rituximab received prior rituximab treatment.</i>	Not specified in inclusion criteria
ECOG PS	≤ 2	≤ 2	≤ 2	< 2
Platelets	≥ 75 x 10 ⁹ /L	≥ 50 x 10 ⁹ /L	NR	NR
Neutrophils	≥ 1.0 x 10 ⁹ /L	≥ 1.0 x 10 ⁹ /L	NR	NR
Other	Creatinine clearance ≥ 30 mL/minute, AST & ALT ≤ 2.5 x ULN Total bilirubin < 2.0 x ULN	Creatinine clearance ≥ 30 mL/minute, AST & ALT ≤ 2.5 x ULN Total bilirubin < 1.5 x ULN	NR	NR
Exclusion criteria				
Exclusions	<ul style="list-style-type: none"> • Prior BTK inhibitor • CNS involvement by MZL • Transformation to aggressive lymphoma • Clinically relevant cardiovascular disease, and active infection • Patients requiring concurrent strong CYP3A inhibitors/inducers 	<ul style="list-style-type: none"> • Prior BTK inhibitor • CNS involvement by lymphoma • Clinically relevant cardiovascular disease, and active infection • Patients requiring concurrent strong CYP3A inhibitors/inducers 	<ul style="list-style-type: none"> • Prior use of lenalidomide • Transformed lymphoma • CNS involvement by lymphoma • Neuropathy grade >1 • Unwillingness to take VTE prophylaxis if considered at risk for a TE event • Rituximab-refractory disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Transformed lymphoma • CNS involvement by lymphoma • Unwillingness to take VTE prophylaxis if considered at risk for a TE event

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; VTE: venous thromboembolism; TE: thromboembolic; ULN: upper limit of normal

Fonte: Extraído de referência 7

As características dos doentes nos estudos MAGNOLIA, AU-003, AUGMENT e MAGNIFY são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Características dos doentes nos estudos MAGNOLIA, AU-003, AUGMENT e MAGNIFY

Study		MAGNOLIA (1)	BGB-3111-AU-003 (2)	AUGMENT (3)	MAGNIFY (4, 5)
Treatment	Parameter	Zanubrutinib	Zanubrutinib	Lenalidomide + Rituximab	Lenalidomide + Rituximab
N	NA	68	20	31	76
Age, years median (range)	NA	70.0 (37, 95)	69.5 (52, 85)	68.0	68.0 (46, 90)
Age category, n (%)	≥65 to <75 years	22 (32.4%)	12 (60.0%)	≥ 65: 68.0%	NR
	≥75 years	19 (27.9%)	4 (20.0%)	≥ 70: 42.0%	NR
Male, n (%)	NA	36 (52.9%)	10 (50.0%)	45.0%	NR
ECOG-PS, n (%)	0	39 (57.4%)	7 (35.0%)	55.0%	NR
	1	24 (35.3%)	11 (55.0%)	NR	NR
	2	5 (7.4%)	2 (10.0%)	NR	NR
	Other	NR	NR	1-2: 45.0%	NR
Ann Arbor stage IV at enrollment	NA	Stage III: 7 (10.6%) Stage IV: 50 (75.7%)	Stage III: 2 (10%) Stage IV: 17 (85%)	65.0%	Stage III/IV: 68 (89%)
Bulky disease, n (%)	Longest diameter (LDI) >5 cm	25 (36.8%)	5 (25.0%)	NR	NR
Bone marrow involvement, n (%)	NA	29 (42.6%)	14 (70.0%)	NR	NR
Extranodal disease, n (%)	NA	53 (77.9%)	20 (100.0%)	NR	NR
Refractory disease, n (%)	NA	22 (32.4%)	4 (20.0%)	13.0%	NR
MZL subtype, n (%)	Extranodal (MALT)	26 (38.2%)	9 (45.0%)	14 (41.2%)	15 (19.7%)
	Nodal	26 (38.2%)	5 (25.0%)	8 (25.8%)	44 (57.9%)
	Splenic	12 (17.6%)	6 (30.0%)	9 (29.0%)	17 (22.4%)
	Unknown	4 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)	NR
Evidence of FDG-avid disease by IRC, n (%)	FDG-avid	61 (89.7%)	NR	NR	NR
	Non-FDG-avid	7 (10.3%)	NR	NR	NR

Site of disease for MALT subtype, n (%)	Gastric	2 (7.7%)	NR	NR	NR
	Cutaneous	4 (15.4%)	NR	NR	NR
	Non-gastric/non-cutaneous	19 (73.1%)	NR	NR	NR
	Unknown	1 (3.8%)	NR	NR	NR
Baseline cytopenia, n (%)	NA	20 (29.4%)	6 (30.0%)	NR	NR
LDH (U/L), Median (range)	NA	204 (128.5, 1405)	NR	NR	NR
LDH Above normal, n (%)	NA	16 (23.5%)	9 (45.0%)	29.0%	NR
Number of previous therapies, Median (range)	NA	2 (1 - 6)	2 (1 - 5)	NR	NR
Time from end of last therapy to study entry, Median (range)	NA	20.6 months (1, 176.6)	NR	NR	NR

Progression within 24 months of initial therapy ^a , n (%)	NA	NR	NR	NR	NR
Previous therapy, n (%)	Rituximab-based chemotherapy	60 (88.2%)	19 (95.0%)	NR	72 (95%)
	R-CVP	25 (36.8%)	13 (65.0%)	NR	NR
	Bendamustine/Rituximab	22 (32.4%)	4 (20.0%)	NR	NR
	R-CHOP	17 (25.0%)	5 (25.0%)	NR	NR
	Rituximab monotherapy	15 (22.1%)	4 (20.0%)	NR	NR
	Rituximab + Lenalidomide	2 (2.9%)	0 (0%)	NR	NR
	Radiation therapy	15 (22.1%)	1 (5.0%)	NR	NR
	Splenectomy	7 (10.3%)	1 (5.0%)	NR	NR
Autologous hematopoietic stem cell transplant	4 (5.9%)	0 (0%)	NR	NR	

NR: not reported

Fonte: Extraído de referência 7

Tendo em consideração que o desenho do estudo dos ensaios com zanubrutinib tornam inexequível 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. Adicionalmente, foram consideradas outras fontes de evidência, em particular um estudo de mundo real com base no registo *The Haematological Malignancy Research Network* (HMRN). O

HMRN é um registo do Reino Unido, que inclui uma coorte de doentes de base populacional com linfomas e outras doenças hematológicas. O registo cobre uma população regional de cerca de 4 milhões de pessoas, considerada representativa da população inglesa. No caso particular do LZM, os dados do HMRN provêm de uma coorte de 2.039 doentes diagnosticados entre 2005 e 2020.

Os dados disponíveis no registo HMRN foram utilizados para seleccionar a coorte de interesse (doentes adultos com LZM previamente tratados com anticorpos anti-CD20). Apesar da informação acerca das características dos doentes no basal presentes no registo HMRN ser mais reduzida quando comparada com a informação disponível para os ensaios com zanubrutinib, os critérios utilizados para identificar essa coorte foram alinhados com os critérios de elegibilidade dos ensaios de zanubrutinib, tendo-se identificado uma coorte de doentes que foi considerada comparável.

Os regimes de tratamento efetuados pelos doentes da coorte do registo HMRN consistiram fundamentalmente em imuno(quimio)terapia (regimes à base de rituximab) e rituximab em monoterapia.

O número de doentes desta coorte que realizou cada regime individualmente foi considerado demasiado reduzido para estimar resultados por MAIC, em função de cada regime de tratamento, pelo que as análises foram efetuadas vs. o conjunto (*basket*) de tratamentos (Figura 5).

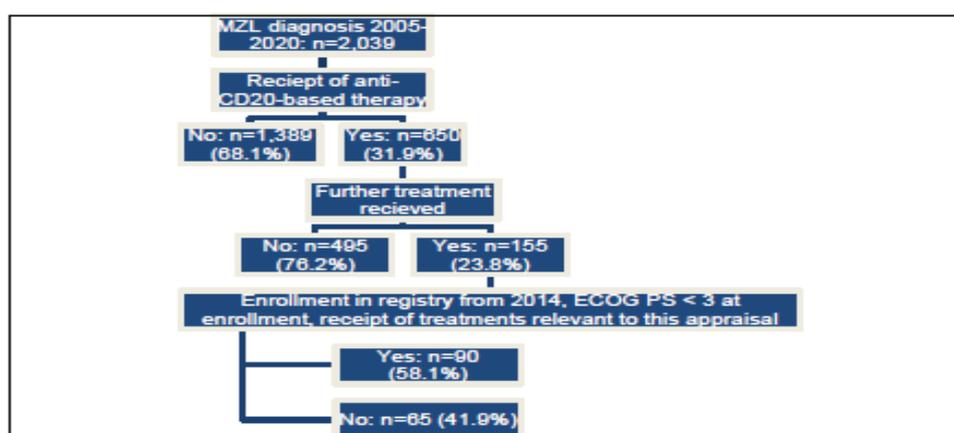


Figura 5. identificação dos doentes da coorte do registo HMRN

Fonte: Extraído de referência 6

Os tratamentos da coorte comparadora (*basket*) do registo HMRN estão identificados na Tabela 9.

Tabela 9. Identificação dos tratamentos realizados pelos doentes da coorte do registo HMRN

Treatment regimen	% (N=90)
Bendamustine-rituximab	<u>30.0</u>
Rituximab monotherapy	<u>13.3</u>
Cyclophosphamide-rituximab +/- steroids	<u>13.3</u>
R-CVP	<u>11.1</u>
Chlorambucil	<u>7.8</u>
R-CHOP	<u>4.4</u>
FCR	<u>2.2</u>
Other rituximab*	<u>6.7</u>
Other-non-rituximab**	<u>11.1</u>

*clorambucilo / rituximab (n=3), gemcitabina / dexametasona / cisplatina / rituximab (n=1), IVE / rituximab (n=1), venetoclax / rituximab (n=1)

**CVP (n=3), bendamustina (n=2), bendamustina / metilprednisolona (n=1), ciclofosfamida / prednisolona (n=1), fludarabina (n=1), VCD (n=1), Velcade / dexametasona (n=1)

FCR, fludarabina / ciclofosfamida / rituximab; HMRN, *The Haematological Malignancy Research Network*; R-CHOP, Rituximab / ciclofosfamida / doxorubicina / vincristina / prednisolona; R-CVP, Rituximab / ciclofosfamida / vincristina / prednisolona; VCD, Velcade / ciclofosfamida / dexametasona.

Fonte: Extraído de referência 6

Desenho de estudo

Comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), usando os dados individuais agregados dos estudos de zanubrutinib (MAGNOLIA e AU-003) e os dados agregados das coortes comparadoras.

Um *advisory board* de peritos clínicos franceses procedeu à revisão das características dos doentes, no basal, que poderiam ser consideradas variáveis de prognóstico nos doentes com LZM R/R e sugeriu as cinco seguintes, por ordem de importância: Progressão da doença no período de 2 anos após início do primeiro regime terapêutico (sim vs. não); número de linhas de tratamento prévios (1 vs. 2 vs. >2); subtipo de LZM (MALT vs. nodal vs. esplénico); refratariedade/recidiva à última terapêutica; idade (≥ 60 anos e ≥ 70 anos).

Características dos doentes nos estudos de zanubrutinib e na coorte do HMRN

As características dos doentes no estudo MAGNOLIA e AU-003 eram similares e não foi feito qualquer ajustamento na população agregada (Tabela 10).

Tabela 10. Características basais dos doentes nos estudos MAGNOLIA e AU-003

Characteristic		MAGNOLIA (N = 68) n (%)	AU-003 (N = 20) n (%)	Pooled data (N = 88) n (%)
ECOG PS	0	39 (57)	7 (35)	46 (52)
	1	24 (35)	11 (55)	34 (40)
	2	5 (7)	2 (10)	7 (8)
Age	Median (range)	70 (37-95)	70 (52-85)	70 (37-95)
	≥65	41 (60)	16 (80)	57 (65)
Disease stage	III-IV	III-IV: 59 (87)	19 (95)	78 (89)
LDH (U/L)	Above normal	16 (24)	9 (45)	25 (28)
Bulky disease	>5cm	25 (37)	5 (25)	30 (34)
Bone marrow involvement	Yes	29 (43)	14 (70)	43 (49)
Extranodal disease	Yes	53 (78)	20 (100)	73 (83)
Baseline cytopenia	Yes	20 (29)	6 (30)	26 (30)
MZL subtype	MALT/ extranodal	26 (38)	9 (45)	35 (40)

Fonte: Extraído de referência 6

Tabela 11. Características basais dos doentes agregados nos estudos MAGNOLIA e AU-003 versus a coorte do registo HMRN

Characteristic	Pooled MAGNOLIA & AU-003 (N=86)	HMRN population (N=90)
Prior therapies		
2	<u>30.23%</u>	<u>18.90%</u>
3+	<u>25.58%</u>	<u>2.20%</u>
Response to last systemic therapy, n (%)		
Refractory	<u>30.12%</u>	<u>25.60%</u>
POD24 (%)	<u>44.71%</u>	<u>51.10%</u>
Age		
Age ≥ 65 years	<u>65.12%</u>	<u>80.00%</u>
Mean age (years)	<u>67.99</u>	<u>73.30</u>
Prior anti-CD20-based therapy (%)		
Prior anti-CD20-based therapy (%)	<u>98.84%</u>	<u>100.00%</u>
Time since diagnosis ≥ median (%)	<u>65.12%</u>	<u>50.00%</u>
Time since diagnosis – mean (months)	<u>79.44</u>	<u>53.25</u>
Time since diagnosis – median (months)	<u>43.40</u>	<u>62.51</u>
Time since last therapy (months)	<u>29.50</u>	<u>24.98</u>

Fonte: Extraído de referência 6

Medidas de resultado

As medidas de resultado, de interesse, incluíram os indicadores tempo até evento sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. A agregação de dados foi efetuada utilizando dados de SG e SLP do estudo MAGNOLIA na data de corte de 31 de maio de 2022 e os dados do estudo AU-003 na data de corte de 2 de outubro de 2020 para a SLP e de 31 de março de 2021 para a SG.

Análise estatística

Comparação indireta ajustada não ancorada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC), usando os dados individuais agregados dos estudos de zanubrutinib (MAGNOLIA e AU-003) e os dados agregados das coortes comparadoras.

De forma a aumentar o tamanho amostral da população tratada com zanubrutinib, e tendo em consideração que o TAIM tem acesso aos dados individuais dos ensaios MAGNOLIA e AU-003, as populações destes dois ensaios foram agregadas. Para a comparação com imuno(químio)terapia, a informação agregada relativa às características dos doentes e dados anonimizados individuais do tipo tempo até evento foi retirada do registo HMRN. Relativamente à comparação com rituximab em monoterapia, foram utilizados os resultados publicados do estudo CHRONOS-3.

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. A lista foi validada por peritos clínicos.

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*).

Resultados de eficácia

Comparação 1: zanubrutinib vs. imunoquimioterapia e rituximab em monoterapia

Na análise vs. imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento para o LZM R/R identificados foram: idade, número de linhas prévias, refratariedade à última terapêutica, progressão da doença no período de 2 anos e tempo mediano desde o diagnóstico.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 38, o que representa uma redução média de 56% (Tabela 12).

Characteristics	Pooled MAGNOLIA & AU-003 (N=86), unweighted	Pooled MAGNOLIA & AU-003 (ESS=38), weighted	HMRN treatment basket (N=90)
2 lines of prior therapy (%)	<u>30.23%</u>	<u>18.90%</u>	<u>18.90%</u>
3+ lines of prior therapy (%)	<u>22.58%</u>	<u>2.20%</u>	<u>2.20%</u>
Refractory response to last systemic therapy	<u>30.12%</u>	<u>25.60%</u>	<u>25.60%</u>
POD24 (%)	<u>44.7%</u>	<u>51.10%</u>	<u>51.10%</u>
Mean age (years)	<u>67.99</u>	<u>73.00</u>	<u>73.00</u>
Time since diagnosis ≥ median (%)	<u>65.12%</u>	<u>50.00%</u>	<u>50.00%</u>

Fonte: Extraído de referência 6

Sobrevivência global

Relativamente ao indicador sobrevivência global, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte de 77% nos doentes provenientes dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes seleccionados a partir do registo HMRN (razão de riscos 0,23; IC95% 0,10 a 0,50; p=0,0002). As análises de sensibilidade foram consistentes com a análise primária.

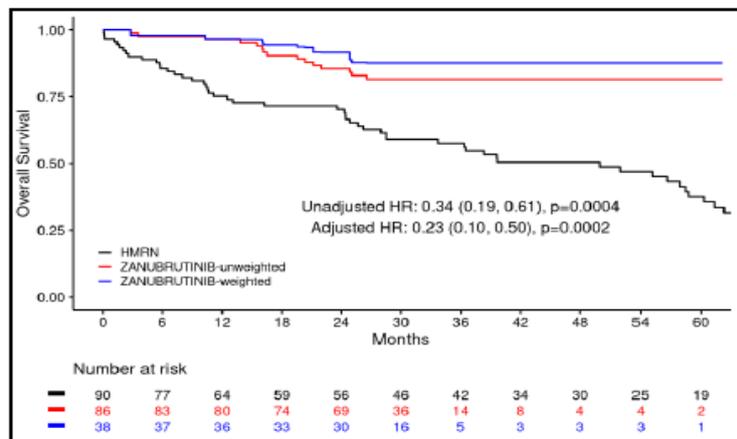


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SG

Fonte: Extraído de referência 6

Sobrevivência livre de progressão

Na avaliação da sobrevivência livre de progressão, análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 70% nos doentes agregados dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes seleccionados a partir do registo HMRN (razão de riscos 0,30; IC95% 0,15 a 0,63). As análises de sensibilidade foram consistentes com a análise primária.

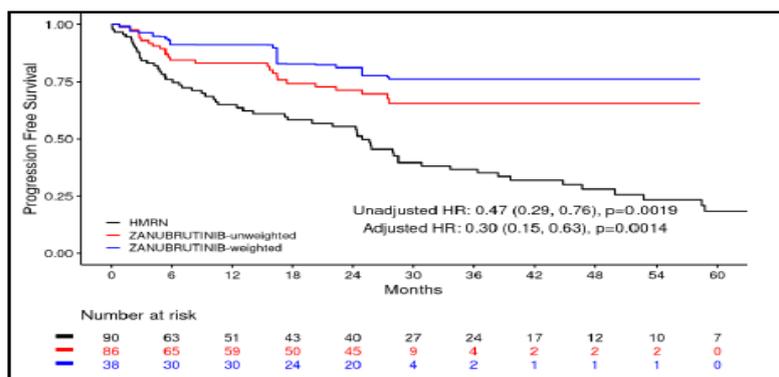


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 6

O resumo dos resultados para as medidas de eficácia comparadas, na análise vs. imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia, apresenta-se na Tabela 13).

Tabela 13. Resumo dos dados de comparação para a SLP e SG

Analysis	PFS (IRC)		OS	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Base case – Pooled MAGNOLIA & AU-003 versus HMRN treatment basket (N=90)				
Pre-matching (N=86)	<u>0.47 (0.29-0.76)</u>	<u>0.0019</u>	<u>0.34 (0.19-0.61)</u>	<u>0.0004</u>
Model (ESS=38)	<u>0.30 (0.15-0.63)</u>	<u>0.0014</u>	<u>0.23 (0.10-0.50)</u>	<u>0.0002</u>
Sensitivity analyses – MAGNOLIA only				
Pre-matching (N=68)	<u>0.54 (0.32-0.92)</u>	<u>0.0238</u>	<u>0.40 (0.21-0.77)</u>	<u>0.0059</u>
Model (ESS=30)	<u>0.38 (0.17-0.82)</u>	<u>0.0143</u>	<u>0.27 (0.11-0.63)</u>	<u>0.0027</u>
Sensitivity analyses – Pooled MAGNOLIA & AU-003 versus HMRN treatment basket with chemotherapy alone excluded (N=73)				
Pre-matching (N=86)	<u>0.51 (0.31-0.83)</u>	<u>0.0077</u>	<u>0.37 (0.20-0.68)</u>	<u>0.0013</u>
Model (ESS=40)	<u>0.28 (0.14-0.57)</u>	<u>0.0004</u>	<u>0.23 (0.10-0.49)</u>	<u>0.0002</u>
Sensitivity analysis – leave-one-out approach from base-case analysis				
Age omitted (ESS=52)	<u>0.31 (0.16-0.59)</u>	<u>0.0003</u>	<u>0.20 (0.09-0.43)</u>	<u><0.0001</u>
Response to last prior systemic therapy omitted (ESS=39)	<u>0.29 (0.15-0.57)</u>	<u>0.0003</u>	<u>0.22 (0.10-0.46)</u>	<u>0.0001</u>
POD24 omitted (ESS=39)	<u>0.29 (0.14-0.62)</u>	<u>0.0013</u>	<u>0.21 (0.09-0.45)</u>	<u>0.0001</u>
Number of prior lines of therapy omitted (ESS=49)	<u>0.48 (0.26-0.87)</u>	<u>0.0155</u>	<u>0.37 (0.19-0.74)</u>	<u>0.0048</u>
Time since diagnosis omitted (ESS=41)	<u>0.26 (0.14-0.51)</u>	<u>0.0001</u>	<u>0.24 (0.11-0.53)</u>	<u>0.0005</u>

Fonte: Extraído de referência 6

Comparação 2: zanubrutinib vs. rituximab em monoterapia

O TAIM submeteu, a pedido da Comissão, uma comparação indireta entre zanubrutinib (estudos MAGNOLIA e AU-003) e rituximab em monoterapia (estudo CHRONOS-3).

Esta comparação foi meramente exploratória.

Relativamente ao ensaio CHRONOS-3, verificaram-se algumas diferenças entre este estudo e os ensaios com zanubrutinib, mas as características dos doentes foram

genericamente consideradas suficientemente equilibradas, pelo que se verificou exequível utilizar o ensaio CHRONOS-3 para comparar zanubrutinib com rituximab em monoterapia (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14. Características dos estudos AU-003, MAGNOLIA e CHRONOS-3

	AU-003	MAGNOLIA	CHRONOS-3
Study design			
Patient population	R/R MZL (splenic, nodal or extranodal)	R/R MZL (splenic, nodal or extranodal)	R/R MZL (splenic, nodal or extranodal)
Phase	I/II	II	III
Study design	Single arm, open-label	Single arm, open-label	RCT, double-blind
Median follow-up	35.2 months	28.0 months	18.0 months
Definition of relapse	NR	Documented failure to achieve at least partial response or documented PD after, the most recent systemic treatment	Recurrence after CR or presented progression after PR from last rituximab, rituximab-containing, or anti-CD20-based therapy
Definition of refractory	Best overall response of SD or PD from last prior anticancer treatment regimen	Best response of SD or PD to their last prior anticancer treatment regimen	NR
Outcome definition			
Outcomes of interest	PFS, OS	PFS, OS	PFS, OS
Eligibility criteria			
Age	≥18 years	≥18 years	≥18 years
Adequate organ function	Adequate baseline laboratory values	Adequate baseline laboratory values	Adequate baseline laboratory values
ECOG PS	0-2	0-2	0-2
CNS involvement	Not eligible	Not eligible	Not eligible
Prior therapy	≥1 prior line of therapy No previous exposure to a BTK inhibitor	≥1 prior line of therapy, including at least one prior anti-CD20-based regimen No previous exposure to a BTK inhibitor	Relapsed following prior rituximab- or anti-CD20-based regimen

Fonte: Extraído de referência 8

Tabela 15. Características dos doentes nos estudos AU-003, MAGNOLIA e CHRONOS-3

Characteristic	MAGNOLIA Zanubrutinib (N=68)	AU-003 Zanubrutinib (N=20)	CHRONOS-3 Rituximab (N=29)
Age			
Median (range)	<u>70 (37-95)</u>	<u>70 (52-85)</u>	63 (46-76)
MZL subtype, n (%)			
Extranodal	<u>26 (38)</u>	<u>9 (45)</u>	11 (38)
Nodal	<u>26 (38)</u>	<u>5 (25)</u>	12 (41)
Splenic	<u>12 (18)</u>	<u>6 (30)</u>	6 (21)
Unknown	<u>4 (6)</u>	<u>0</u>	0
Time since last treatment			
Median, months (range)	<u>21 (1-177)</u>	<u>17 (2-206)</u>	31 (4-161)
Time since initial diagnosis			
Median, months (range)	<u>61 (2-354)</u>	<u>72 (5-17)</u>	72 (13-237)
Sex, n (%)			
Male	<u>36 (53)</u>	<u>10 (50)</u>	12 (41)
Female	<u>32 (47)</u>	<u>10 (50)</u>	17 (59)
Response to last systemic therapy, n (%)			
Refractory	<u>22 (32)</u>	<u>4 (20)</u>	0 (0)
Relapsed	<u>44 (65)</u>	<u>16 (80)</u>	29 (100)

Fonte: Extraído de referência 8

Na análise vs. rituximab em monoterapia, os potenciais fatores de prognóstico e modificadores de efeito do tratamento para o LZM R/R identificados foram: idade, número de linhas prévias, resposta à última terapêutica e subtipo de LZM. O titular de AIM justificou esta opção com a disponibilidade das variáveis em cada um dos estudos utilizados para as comparações indiretas.

O tamanho efetivo da amostra, após ajustamento, foi de 39, o que representa uma redução média de 55% (Tabela 16).

Tabela 16. Características identificadas como potenciais modificadores de efeito e EFS

Characteristics	Pooled zanubrutinib population, unweighted	Pooled zanubrutinib population, weighted	Rituximab monotherapy
	N = 86	ESS = 39	N = 29
2 prior treatment lines (%)	<u>30.2</u>	<u>20.7</u>	20.7
≥3 prior treatment lines (%)	<u>25.6</u>	<u>13.8</u>	13.8
MZL subtype: Nodal (%)	<u>36.6</u>	<u>41.4</u>	41.4
MZL subtype: Splenic (%)	<u>22.0</u>	<u>20.7</u>	20.7
Relapse to last therapy, relapse (%)	<u>69.9</u>	<u>100</u>	100
Median age, years	<u>68</u>	<u>63</u>	63

Fonte: Extraído de referência 8

Sobrevivência global

Na análise da medida de resultado sobrevivência global, análise ajustada, não se verificou uma redução do risco de morte nos doentes agregados dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes do estudo CHRONOS-3 (razão de riscos 0,73; IC95% 0,26 a 2,01; p=0,541). Não foram submetidas análises de sensibilidade.

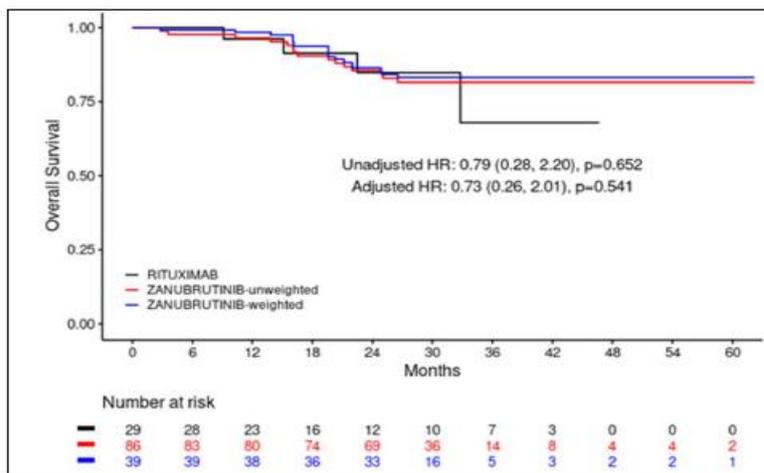


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SG

Fonte: Extraído de referência 8

Sobrevivência livre de progressão

Relativamente à sobrevivência livre de progressão, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 71% nos doentes agregados dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes do estudo CHRONOS-3 (razão de riscos 0,29; IC95% 0,29 a 0,65). Não foram submetidas análises de sensibilidade.

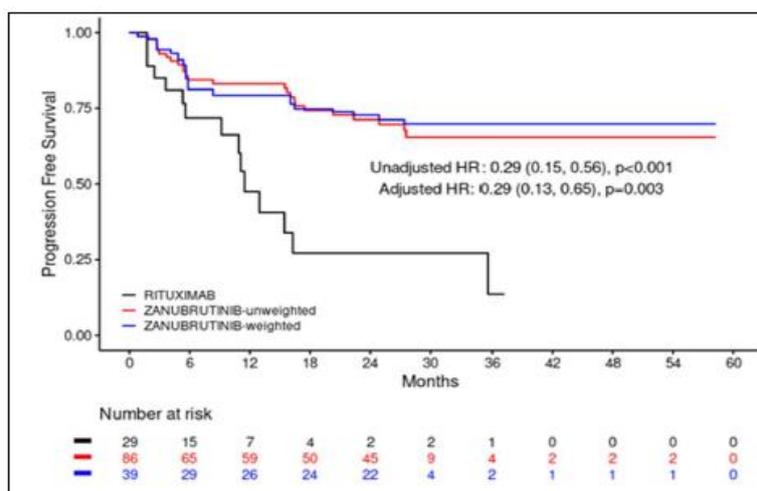


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para a comparação de SLP

Fonte: Extraído de referência 8

O resumo dos resultados para as medidas de eficácia comparadas, na análise vs. rituximab em monoterapia, apresenta-se na Tabela 17).

Tabela 17. Resumo dos dados de comparação para a SLP e SG

	PFS		OS	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Pre-matching	0.29 (0.15, 0.56)	0.001	0.79 (0.28, 2.20)	0.652
Model	0.29 (0.13, 0.65)	0.003	0.73 (0.26, 2.01)	0.541

Fonte: Extraído de referência 8

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Resumo da avaliação da evidência por medida de resultado

O benefício adicional de zanubrutinib foi depois analisado para cada medida de resultado

(Tabela 18 e 19).

Tabela 18. Doentes adultos com linfoma da zona marginal [LZM] que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Sugestão	Análise exploratória face a dados de vida real
Variação da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Tempo até à próxima terapêutica	5	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Sugestão	Análise exploratória face a dados de vida real
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado

Tabela 19. Doentes adultos com linfoma da zona marginal [LZM] que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador(es)	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Sobrevivência global	9	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Análise exploratória com uma amostra reduzida de doentes
Varição da qualidade de vida por escala validada	9	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Tempo até progressão sintomática	7	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Tempo até à próxima terapêutica	5	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	4	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Sugestão	Análise exploratória com uma amostra reduzida de doentes
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos G3-4	7	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação da terapêutica	7	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de efeitos adversos no global	6	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado
Incidência de eventos adversos de especial interesse (cardiotoxicidade e intercorrências infecciosas)	6	Zanubrutinib	Rituximab em monoterapia	Não provado	Não avaliado

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se 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 8.16 a 8.17).

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

Avaliou-se o benefício adicional de zanubrutinib “como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de zanubrutinib numa única população (doentes adultos com linfoma da zona marginal [LZM] que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20); em que a intervenção era zanubrutinib; e o comparador era imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia.

O TAIM submeteu o CSR do estudo MAGNOLIA. O estudo MAGNOLIA foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos e com diagnóstico de linfoma da zona marginal (LZM), recidivante ou refratário, após, pelo menos, uma terapêutica anterior com anticorpo anti-CD20, que avaliou a eficácia e segurança do fármaco zanubrutinib. O estudo que teve início em fevereiro de 2019 e foi concluído em maio de 2022, incluiu um total de 68 doentes que receberam, pelo menos, uma dose da terapêutica em estudo, 66 (97,1%) dos quais constituíram a população de eficácia. Os doentes elegíveis receberam zanubrutinib na dose de 160mg, por via oral, autoadministrada duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário foi a taxa de resposta global avaliada por revisão central, de acordo com a classificação Lugano. Este estudo, isoladamente, foi considerado não relevante para esta avaliação, uma vez que se trata de um estudo de braço único e que não permite a comparação com os comparadores definidos no PICO.

O TAIM submeteu ainda o estudo BGB-3111-AU-003 (AU-003), um ensaio clínico de fase 1/2, multicêntrico e aberto, composto por duas partes distintas, que avaliou o perfil

farmacocinético e farmacodinâmico, a segurança e eficácia de zanubrutinib no tratamento de doentes com neoplasias linfóides de células B. O estudo teve início em setembro de 2014 e foi concluído em março de 2021, tendo sido promovido pela empresa detentora do AIM. Os principais critérios de inclusão no estudo foram: Idade \geq 18 anos; diagnóstico de neoplasia maligna das células B, incluindo LZM recidivante/refratário; pontuação do estado funcional ECOG de 0 a 2; função hematológica, renal e hepática adequada, de acordo com os critérios pré-estabelecidos em protocolo.

Foram incluídos um total de 385 doentes (n=17 na primeira parte e n=368 na segunda parte), dos quais 20 doentes apresentavam diagnóstico de LZM e foram tratados com, pelo menos, uma dose da terapêutica em estudo. À data da análise primária do estudo, ocorreram 3 mortes (15,0%), não tendo sido alcançado o tempo mediano de sobrevivência global. Não foram reportadas mortes adicionais à data da análise final; relativamente à sobrevivência livre de progressão, de acordo com a avaliação efetuada pelo IRC, registaram-se eventos de progressão ou morte em 5 doentes (25,0%), não tendo sido alcançada a mediana de tempo da SLP. Na análise final do estudo, de acordo com a avaliação do investigador, tinham ocorrido eventos de progressão ou morte em 7 doentes (35,0%), não tendo sido alcançada a mediana da SLP (IC95%: 17,1 meses a NE), com taxas de 78,7% e 60,5% aos 12 e 24 meses, respetivamente. Este estudo isoladamente foi considerado não relevante para esta avaliação.

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)⁵ e comparações indiretas ajustadas por correspondência (*matching-adjusted indirect comparison* - MAIC)^{6 7}, com o objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia.

Foram identificadas na RSL 1.722 publicações, tendo sido incluídas na revisão sistemática 67, correspondentes a 29 estudos únicos (três ensaios clínicos randomizados, dezoito ensaios de braço único, três estudos de mundo real e cinco estudos epidemiológicos).

Dos 29 estudos únicos incluídos, de cinco (um RCT e quatro ensaios de braço único) apenas se encontravam disponíveis *abstracts* apresentados em conferências; os restantes 24 foram avaliados quanto à sua qualidade e considerados como potencialmente adequados para realização de comparações indiretas. Dos 24

estudos considerados como potencialmente adequados, vinte foram excluídos por não incluírem intervenções de interesse, sendo que os restantes quatro, incluíram comparadores de interesse (imuno(químio)terapia: SELENE, MAGNIFY e AUGMENT; rituximab em monoterapia: AUGMENT e CHRONOS-3).

Tendo em consideração que o desenho do estudo dos ensaios com zanubrutinib torna inexequível 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. Adicionalmente, foram consideradas outras fontes de evidência, em particular um estudo de mundo real com base no registo *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN). O HMRN é um registo do Reino Unido, que inclui uma coorte de doentes de base populacional com linfomas e outras doenças hematológicas. No caso particular do LYM, os dados do HMRN provêm de uma coorte de 2.039 doentes diagnosticados entre 2005 e 2020.

Os dados disponíveis no registo HMRN foram utilizados para selecionar a coorte de interesse (doentes adultos com LYM previamente tratados com anticorpos anti-CD20). Apesar da informação acerca das características dos doentes no basal presentes no registo HMRN ser mais reduzida quando comparada com a informação disponível para os ensaios com zanubrutinib, os critérios utilizados para identificar essa coorte foram alinhados com os critérios de elegibilidade dos ensaios de zanubrutinib, tendo-se identificado uma coorte de doentes que foi considerada comparável.

Os regimes de tratamento efetuados pelos doentes da coorte do registo HMRN consistiram fundamentalmente em imuno(químio)terapia (regimes à base de rituximab) e rituximab em monoterapia. O número de doentes desta coorte que realizou cada regime individualmente foi considerado demasiado reduzido para estimar resultados por MAIC, em função de cada regime de tratamento, pelo que as análises foram efetuadas vs. o conjunto (*basket*) de tratamentos

Os dados individuais dos doentes incluídos no estudo MAGNOLIA e AU-003 foram agregados e as análises foram efetuadas vs. o conjunto (*basket*) de tratamentos da coorte do registo HMRN, com base em dados de vida real. O TAIM submeteu, a pedido da Comissão, uma comparação indireta entre zanubrutinib (estudos MAGNOLIA e AU-003) e rituximab em monoterapia (estudo CHRONOS-3). Estas comparações foram exploratórias e conduzidas num reduzido número de doentes

(39 doentes da população agregada dos estudos MAGNOLIA e AU-003 e 29 do estudo CHRONOS-3).

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 excecionais, 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 (e.g. em ambas as análises: ECOG PS e estadio da doença; na comparação com imunoquimioterapia: subtipo de LZM; na comparação com rituximab em monoterapia: progressão da doença no espaço de 2 anos e tempo mediano desde o diagnóstico) não foram submetidos dados relativos à falta de inclusão de variáveis no ajustamento nem a dimensão de erro plausível no efeito relativo estimado.

Na comparação indireta por MAIC de zanubrutinib com imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia, o ajustamento conduziu a uma redução no tamanho

efetivo da amostra para zanubrutinib de 56%. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global (redução do risco de morte de 77% nos doentes dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes selecionados a partir do registo HMRN; razão de riscos 0,23; IC95% 0,10 a 0,50; $p=0,0002$) e na sobrevivência livre de progressão (redução do risco de morte/progressão de 70% nos doentes dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes selecionados a partir do registo HMRN; razão de riscos 0,30; IC95% 0,15 a 0,63).

Na comparação com rituximab em monoterapia, verificou-se uma redução do risco de morte/progressão de 71% nos doentes dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes do estudo CHRONOS-3 (razão de riscos 0,29; IC95% 0,29 a 0,65). Na análise da medida de resultado sobrevivência global, análise ajustada, não se verificou uma redução do risco de morte nos doentes agregados dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes do estudo CHRONOS-3 (razão de riscos 0,73; IC95% 0,26 a 2,01; $p=0,541$).

Salientar que os dados comparativos indiretos face a imunoquimioterapia 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. Assim, a comparação com recurso ao registo HMRN é exploratória; não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas, nomeadamente qualidade de vida e mortalidade atribuída a efeitos adversos; se trata de comparações indiretas não ancoradas realizadas com um reduzido número de doentes; apenas cinco potenciais modificadores de efeito foram incluídos na MAIC vs. imunoquimioterapia e quatro na MAIC vs. rituximab em monoterapia, não tendo sido considerados fatores potencialmente relevantes como o ECOG PS e estadio da doença, 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

	População	Intervenção	Comparador(es)	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20	Zanubrutinib	Imuno(quimio)terapia e rituximab em monoterapia	Sugestivo

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de zanubrutinib “como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.”

Considerou-se que existe sugestão de VTA não quantificável de zanubrutinib, face aos comparadores imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia.

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

Analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de zanubrutinib “como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.”

Considerou-se que existe sugestão de VTA não quantificável de zanubrutinib, face aos comparadores imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia.

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 comparison* - MAIC),

com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de zanubrutinib face a regimes de imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia.

Na comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC), de zanubrutinib com imuno(químio)terapia e rituximab em monoterapia, observaram-se diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global (redução do risco de morte de 77% nos doentes dos estudos com zanubrutinib (dados agregados do estudo MAGNOLIA e AU-003) comparativamente aos doentes selecionados a partir do registo *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN), razão de riscos 0,23; IC95% 0,10 a 0,50; $p=0,0002$), e na sobrevivência livre de progressão (redução do risco de morte/progressão de 70% nos doentes dos estudos com zanubrutinib comparativamente aos doentes selecionados a partir do registo HMRN; razão de riscos 0,30; IC95% 0,15 a 0,63).

Não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas, nomeadamente qualidade de vida, tempo até progressão sintomática, mortalidade atribuída a eventos adversos, descontinuação do tratamento por eventos adversos e eventos adversos graves Grau 3-4.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, pelo desenho do estudo (comparação indireta não ancorada), realizada com um reduzido número de doentes, se verifica uma imaturidade importante da estimativa para as medidas avaliadas, que aumentam a incerteza na magnitude de efeito do tratamento.

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

- Relatório de avaliação farmacoterapêutica de zanubrutinib, INFARMED, Versão: 01, Data: 13/09/2024
- Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Brukinsa® (zanubrutinib) como monoterapia no tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20, EVIGRADE, 21/02/2024.
- Clinical Study Report, A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma, Report Date: 30 September 2022
- Clinical Study Report, Beigene. BGB-3111-AU-003 (data cutoff date: 02 October 2020).
- Systematic Literature Review of Clinical, Economic, and HRQoL Outcomes Associated with Marginal Zone Lymphoma, SLR Update Report, EVG-35884-03 | 6 October 2023 | Version 1.0, Evidera
- NICE - Single technology appraisal- Zanubrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma ID5085 - Document B Company evidence submission November 2023 (BeiGene, 2023)
- Zanubrutinib vs. Lenalidomide plus Rituximab for Patients with Relapsed/ Refractory Marginal Zone Lymphoma: Feasibility of indirect treatment comparison May 3, 2024
- Brukinsa (zanubrutinib) no Linfoma de Zona Marginal (LZM) Processo de Avaliação Prévia Hospitalar GAMPROC-03886 Resposta a pedido de elementos – Avaliação Farmacoterapêutica, 07.05.2024